

THÈSE

205

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yves GIRARD

Né le 26 Septembre 1914 à Port-Louis (Morbihan)

**La préservation de la peste
par les vaccins vivants**

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yves GIRARD

Né le 26 Septembre 1914 à Port-Louis (Morbihan)

La préservation de la peste par les vaccins vivants

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. . . .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

*En faible témoignage d'affection et
de reconnaissance.*

A MA MERE

A MES FRERES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A M. le Professeur TANON
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine
de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous fit le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse,
hommage de notre profonde grati-
tude.*

A. M. le Docteur J. ROBIC
Médecin Lieutenant-Colonel des Troupes Coloniales

*En témoignage de fidèle et res-
pectueuse amitié.*

A M. le Professeur DUJARDIN-BEAUMETZ

*Qui voulut bien nous donner ses
précieux conseils, avec toute notre
reconnaissance.*

**A M. le Docteur J. BABLET
Chef de service à l'Institut Pasteur**

A M. le Professeur DESMARETS
Chirurgien de l'Hôpital Ambroise-Paré

A MES MAITRES
de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux



HISTORIQUE

Il y aura bientôt deux siècles, bien avant que les merveilles découvertes de Pasteur et de ses élèves ne vinssent apporter des armes pour combattre les maladies infectieuses, on tentait déjà de protéger l'homme contre la peste par l'inoculation du pus retiré d'un bubon.

On avait en effet remarqué que ceux qui avaient survécu à l'infection pesteuse, semblaient être à l'abri d'une nouvelle atteinte de la maladie. Aussi, à la suite de l'épidémie survenue en Russie en 1771, Samoïlowitz ayant constaté que le pus des bubons ne paraissait pas être capable de donner la peste, proposa d'inoculer ce pus, dans un but prophylactique, suivant un procédé auquel Wespremi, en 1775, fit également allusion, et qui n'est pas sans analogie avec la variolisation.

Voici ce qu'écrivit Samoïlowitz dans son mémoire sur la peste de Moscou, publié en 1783 (p. 191) :

« Comme le pus qui sort d'un bubon pestilentiel, lorsqu'il est parvenu à une maturité parfaite, m'a paru d'une bénignité particulière, il m'a fait naître une idée sur l'inoculation de la peste. Ne serait-il pas à propos de la tenter pour le bien de ces individus qui doivent absolument servir les pestiférés. »

Il insiste sur le fait que le bubon doit être parvenu au stade de suppuration :

« ...puisque avant une parfaite suppuration d'un charbon, de même que d'un bubon, le pus est toujours très âcre, très virulent... »

(Mémoire sur l'inoculation de la peste. 1781, p. 86).

Voici encore un autre passage, assez curieux, également tiré du « mémoire sur l'inoculation de la peste » (p. 106) où l'on pourrait croire qu'il ait entrevu une possibilité d'atténuation de la virulence d'un germe que l'on ne devait découvrir que 115 ans plus tard :

« Il suffira donc de prendre le pus d'un bubon en parfaite maturité, comme je l'ai conseillé plus haut : ce pus qui contient un virus *rappetissé*... »

Quelques années plus tard, au début du 19^e siècle, on songea de nouveau à immuniser l'homme contre la peste par une méthode analogue. Mais cette fois on eut l'idée de mélanger le pus à d'autres produits qui devaient le rendre inoffensif.

Valli, ayant observé, au cours de son séjour à Constantinople, que les varioleux ne contractaient pas la peste imagina d'inoculer un mélange de virus variolique et de pus de bubon. Après une première inoculation sur lui-même, entre le pouce et l'index, au moyen d'une lancette, il renouvela, sans suites fâcheuses, cette expérience, sur 24 individus.

A Tanger, lors de l'épidémie de 1818, à une époque où l'on attribuait des vertus préventives et curatives à l'huile d'olive contre la peste, Sola inocula, à 14 déserteurs espagnols, du pus provenant de bubons pesteux, mélangé à de l'huile, ou bien seul, mais après avoir préalablement frotté les régions où étaient effectuées les incisions (aisselles et aines) avec de l'huile d'olive. La moitié des patients ne présentèrent rien d'anormal tandis que chez les sept autres on observa, soit une petite

réaction fébrile, soit comme chez trois d'entre eux un bubon inguinal ; tous ceux-ci guérirent d'ailleurs parfaitement.

Au contraire, en 1824, Ceruti ayant effectué, en Egypte, des inoculations de pus prélevé sur des pesteux, à 6 personnes, eut à déplorer 5 décès.

Les années s'écoulèrent. En 1894, Yersin découvrait, à Hongkong, le bacille de la peste et c'est à lui que revient le mérite d'avoir eu le premier l'idée de préserver l'homme de cette maladie à l'aide de germes vivants.

En repiquant des colonies isolées de vieilles cultures de bacilles pesteux, il avait réussi, avec A. Carré, à obtenir une souche qui, inoculée à des rats n'en tuait plus que 20 % et protégeait les 9/10^e des survivants contre la peste virulente.

Une autre culture, qui, injectée à des rats, les tuait dans une proportion de 40 à 50 % (1) fut inoculée à 18 singes qui la supportèrent parfaitement. Yersin et Carré pensaient que la réceptivité de l'homme devait ressembler davantage à celle du singe qu'à celle du rat.

Yersin s'inocula lui-même, à la lancette, ce germe atténué ; il ne réagit que par une faible élévation de température et ne présenta ni nodule au lieu d'inoculation, ni la moindre tuméfaction ganglionnaire.

Il devait se borner à cette unique tentative de vaccination humaine, l'épidémie qu'il avait entrepris de combattre ayant pris fin spontanément.

A peu près à la même époque, vers 1900, Albrecht et Gohn, qui avaient été à Bombay peu de temps après le

(1) Sans doute par intoxication.

début de l'épidémie de peste, parvinrent à immuniser des rats avec des souches spontanément atténuées, mais qui causaient encore des décès chez les animaux inoculés.

En 1902, Hata à Tokio, pratiqua des expériences analogues et aboutit à cette conclusion que les rats et les cobayes s'immunisaient plus facilement que les souris au moyen de bacilles faiblement virulents.

Alors que de nombreux bactériologistes se ralliaient à la vaccination par germes tués, Kolle et Otto, en Allemagne, de 1903 à 1906, se livrèrent à des travaux très intéressants sur la vaccination antipesteuse par des cultures atténuées.

Ils montrèrent qu'il était possible de provoquer l'atténuation de la virulence de souches de bacilles pesteux en les cultivant, soit durant un laps de temps relativement long à une température élevée (41 à 43°), soit dans du bouillon additionné de 0,5 à 5 % d'alcool. En combinant les deux méthodes, ils arrivaient en 2 ou 3 mois à supprimer presque complètement la virulence d'une culture.

Ils inoculèrent à des cobayes et à des rats une culture peu virulente qu'ils avaient encore atténuée en l'entretenant à 40-41° et, les ayant éprouvé par la suite, ils constatèrent que ceux-ci étaient immunisés beaucoup plus solidement que des animaux qui avaient été vaccinés en même temps suivant le procédé de Haffkine.

Ce fut Strong, à Manille, en 1906-1907, qui appliqua la méthode préconisée par Kolle et Otto qui, de Berlin, lui avaient envoyé des cultures atténuées. Avant de les utiliser chez l'homme, Strong expérimenta ces cultures

sur des cobayes et des singes et parvint aux mêmes conclusions que Kolle et Otto, à savoir que l'immunité qu'elles conféraient à l'animal était de beaucoup supérieure à celle procurée par les vaccins tués.

Puis il décida d'inoculer une de ces souches à l'homme. Après une première tentative sur un condamné à mort qui reçut 1/100^e de culture, il l'injecta à 200 personnes aux doses d'un tube entier de culture chez les adultes et de 1/3 à 1/2 tube chez les enfants. Les réactions consécutives consistaient en une tuméfaction locale accompagnée d'une élévation de température atteignant 38-39° ; ces phénomènes ne persistaient pas plus de 2 ou 3 jours.

Pour Strong, une souche qui ne tuait plus le cobaye à la dose d'un tube entier de culture sur gélose, pouvait être employée sans danger chez l'homme.

En 1908, Fornario se livra à des essais de vaccination du cobaye, par voie digestive et par voie rectale, au moyen de cultures virulentes. Mais ce procédé tuait presque tous les animaux ; la mortalité pouvait être notablement abaissée en faisant ingérer préalablement aux cobaye des cultures chauffées à 53° pendant 1 heure et demie.

Enfin en 1927, Pirie entreprit quelques expériences sur des gerbilles, dans l'intention de comparer le pouvoir vaccinant des vaccins vivants et des vaccins morts et conclut à la supériorité des premiers. Toutefois, un grand nombre de ces rongeurs mouraient d'intoxication à la suite de l'injection des cultures atténuées qu'il possédait.

Nous voyons donc que, si depuis déjà plusieurs années certains auteurs avaient tenté de vacciner contre la

peste au moyen de germes vivants de virulence atténuée. ce procédé n'avait cependant donné lieu qu'à des essais vite interrompus, et n'était jamais encore entré dans le domaine pratique.

Or il existe deux pays qui chaque année payaient un lourd tribut à la peste, et où devant les piètres résultats obtenus par la vaccination classique, on fut amené, presque simultanément, à reprendre les expériences que je viens de relater, dans le but de posséder une arme efficace contre ce fléau. Ces deux pays sont, d'une part l'île de Madagascar, d'autre part l'île de Java.

Comment dans ces deux colonies, et plus particulièrement dans notre possession d'outre-mer, a-t-on été amené à expérimenter des vaccins vivants, à quelles conclusions aboutit leur étude au laboratoire et quels sont les résultats obtenus grâce à leur application à la vaccination humaine, c'est ce que je vais maintenant tâcher d'exposer.

La Vaccination Antipesteuse à Madagascar et ses Résultats

INTRODUCTION

Bien que de 1899 à 1907 on ait eu à combattre dans les principaux ports de l'île, Majunga, Diégo-Suarez et Tamatave, quelques petites épidémies de peste bubonique, ce n'est qu'en 1921 que cette maladie commença à devenir un sujet d'inquiétude pour les autorités sanitaires. En effet, cette année-là, au mois de juin, elle gagnait pour la première fois la région des Hauts-Plateaux. Elle devait s'y implanter, et atteignant successivement les provinces de Tananarive, Moramanga, Miarinarivo, Antsirabe, Ambositra et Fianarantsoa elle augmenta très vite, d'année en année, le nombre de ses victimes, menaçant une population de plus d'un million d'habitants. En 1925, on notait déjà près de 1.500 cas de peste ; en 1926 et 1927, plus de 2.000 ; en 1928, 3.819 cas ; légère diminution en 1929 et 1930, puis nouvelle reprise en 1931, 1932 et 33, où les statistiques indiquent respectivement les chiffres de 2.899, 3.677 et 3.881 cas. Le fléau s'était donc, à cette époque, définitivement installé en Emyrne, et loin de présenter quelque tendance à rétrograder spontanément, prenait des proportions de plus en plus alarmantes.

La peste, à Madagascar, se rencontre sous toutes ses formes, bubonique, septicémique, pulmonaire.

Les deux premières sont les plus fréquentes, les formes septicémiques n'étant d'ailleurs presque toujours que des formes à bubons inapparents, et se montrent relativement sévères ; toutes les souches de bacilles qui ont été isolées ont toujours paru d'une extrême virulence pour l'animal de laboratoire.

En outre, en raison du fait qu'à la phase terminale de la maladie, même lorsqu'il ne fait pas une pneumonie secondaire caractérisée, le pesteux élimine fréquemment des bacilles, ces deux premières formes sont souvent responsables chez les personnes qui ont assisté le malade, de formes pulmonaires primitives, toujours mortelles, directement contagieuses, pouvant être à l'origine de petites épidémies de pneumonie pesteuse primitive.

La température joue un rôle capital dans l'apparition des foyers de peste pulmonaire. D'après M. Thiroux, elle devrait être égale ou inférieure à 14° ; cela expliquerait que dans les régions côtières où il fait plus chaud et où ce chiffre n'est jamais atteint, malgré que la peste bubonique puisse se compliquer d'une atteinte pulmonaire, on n'observe pratiquement jamais de contagion directe.

Deux facteurs ont une importance primordiale dans la persistance et la propagation de la peste à Madagascar : le rat (*Rattus-rattus* et *Rattus alexandrinus*) et son parasite la *Xenopsylla cheopis*, qui se trouve sur les hauts-plateaux dans des conditions de température et d'humidité convenant à merveille à son développement. De récentes recherches de G. Girard et F. Estrade ont montré qu'elle pouvait, abandonnant son hôte habituel, vivre dans les coins obscurs et poussiéreux des cases,

aux endroits où ne passe jamais le balai. Transportées à distance, les puces, qui auront pu s'infecter non seulement sur le rat, mais encore sur l'homme, seront capables de contaminer des individus dans des régions où la peste murine est inconnue, bien que celle-ci puisse apparaître secondairement, la *X. cheopis* ayant cette fois, en sens inverse, transmis la peste, de l'homme au rat.

On doit à ce sujet faire deux remarques. La première c'est que sur la côte où la peste est beaucoup plus rare, la *X. cheopis* se trouve également beaucoup moins fréquemment sur le rat et est invisible dans les poussières ramassées à l'intérieur des cases. La seconde c'est que, sur les Hauts-Plateaux, durant la saison froide, de mai à juillet, où les *X. Cheopis* se trouvent dans des circonstances défavorables, sont engourdis et ne sautent plus, la peste fait beaucoup moins de ravages que durant la saison chaude.

Dans de telles conditions épidémiques, comment pouvait-on concevoir la prophylaxie de la peste à Madagascar ?

1° Dans le but d'éviter la diffusion de la peste pulmonaire et de limiter ses méfaits, isolement des contacts, ce qui nécessite le dépistage systématique de la peste sur le cadavre.

2° Lutte contre les rats et les puces, qui forment le réservoir de virus ; mais si, théoriquement, leur destruction paraît être la mesure prophylactique idéale, pratiquement, elle se heurte à des difficultés d'application presque insurmontables. Dans les grands centres, tels que Tananarive, la dératisation et la désinfection des habitations sont possibles, mais dans les campagnes il en

est tout autrement et il ne faut guère y songer. La multiplicité des villages, dont la plupart ne comptent que quelques toits, la conception ou plutôt l'absence de conception que les indigènes ont de l'hygiène domestique dans leurs cases de terre, couvertes de chaume, où s'entassaient habitants, animaux, réserves de nourriture, en particulier de paddy, et où rats et puces trouvent un asile d'où on ne peut pratiquement pas les déloger, rendent illusoire l'action des services d'hygiène.

3° La Vaccination. — Il était logique, en raison de la difficulté de la lutte contre le réservoir de virus, de songer à vacciner la population dans le but de la mettre à l'abri de l'infection pesteuse. Aussi des vaccinations en masse furent pratiquées à l'aide de vaccins tués, principalement entre 1927 et 1931 : 400.000 en 1928, plus de 300.000 en 1931 ainsi qu'en 1932. Mais les résultats obtenus furent loin d'être encourageants ; le nombre des cas de peste annuel ne présentait aucune tendance à diminuer ; des individus qui avaient reçu plusieurs injections n'étaient pas à l'abri d'une infection mortelle et il ne semblait pas que les vaccinés eussent moins de chances d'être atteints par la peste que les non-vaccinés.

Aussi la vaccination, qui d'ailleurs était très impopulaire dans les milieux indigènes où l'on avait vite remarqué ses insuccès, et que l'on avait à un moment rendue obligatoire, ne fut plus que facultative et finit par être délaissée au bout de quelques années.

En outre, à la suite d'expériences effectuées à l'Institut Pasteur de Tananarive entre 1922 et 1926, on s'était rendu compte qu'il était impossible d'immuniser solidement le cobaye, animal le plus sensible à l'infection

pesteuse expérimentale, à l'aide de vaccins tués (cultures en bouillon du type lymphé d'Haffkine, vaccins aqueux de l'Institut Pasteur de Paris, lipovaccins, ou même vaccins fraîchement préparés à partir de souches locales de bacilles pesteux très virulents). En effet, cet animal, malgré que l'on eût tenté de le préserver en lui injectant, même plusieurs fois, de fortes doses de bacilles tués, ne résistait jamais à une épreuve quelque peu sévère, telle que l'inoculation sur peau rasée et excochée de produits riches en microbes virulents (crachats ou fragments d'organes prélevés sur des pesteux décédés, par exemple).

Aussi devant le peu de succès remporté par la vaccination par germes morts, les docteurs Girard et Robic furent vite amenés à reprendre les expériences des auteurs dont j'ai parlé plus haut, et, au cours de recherches qui se sont étendues sur plusieurs années, ils parvinrent aux mêmes conclusions, à savoir qu'il était possible d'immuniser solidement le cobaye avec des germes vivants de virulence affaiblie. Ils ont montré que par le seul repiquage sur gélose, à la température du laboratoire, chaque mois pendant plusieurs années, certaines souches de bacilles pesteux présentaient une atténuation spontanée de leur pouvoir pathogène telle que les cobayes pouvaient en recevoir impunément de fortes doses sous la peau ; de plus ces cobayes éprouvés une quinzaine de jours après, résistaient tous à l'inoculation de bacilles virulents et semblaient par suite immunisés. Les résultats obtenus, en particulier la durée de l'immunité, variaient selon les souches employées.

Parmi celles-ci, une, qu'ils ont désignée sous le nom d'E.V., de haute valeur antigène, leur parut particulière-

ment intéressante et c'est cette souche dont après une longue étude expérimentale ils préconisèrent l'utilisation pour la vaccination humaine.

Après avoir étudié le résultat des recherches expérimentales auxquelles se sont livrés Girard et Robic à l'Institut Pasteur de Tananarive, ainsi qu'à l'Institut Pasteur de Paris sous le contrôle de M. Dujardin-Beaumetz, je ferai ensuite un exposé de son application à l'homme et de ses conséquences.

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA SOUCHE E. V.

Cette souche a été isolée en 1926 chez un européen mort de peste bubonique à Tananarive et entretenue depuis cette époque par repiquages mensuels sur gélose à la température du laboratoire (18 à 25° environ).

Etude de sa virulence.

La souche E.V. est avirulente pour le cobaye (plus de 500 animaux inoculés) lorsqu'elle est introduite dans l'organisme par voie sous-cutanée, même à la dose d'un tube entier de culture, ou encore par voie oculaire, trachéale ou digestive. On n'observe pas de tuméfaction ganglionnaire consécutive à l'inoculation. L'injection de fortes doses provoque l'apparition d'une petite nodosité locale, dure, ne s'abcédant jamais et ne persistant pas plus d'une quinzaine de jours, au maximum. L'intensité de cette petite réaction nodulaire est subordonnée à la quantité de bacilles introduits. Elle manque chez les animaux vaccinés avec des souches vivantes mais dépourvues de qualités immunisantes, ainsi que chez ceux qui

ne sont inoculés qu'avec l'endotoxine. Elle est de même très faible si l'on utilise du vaccin déjà préparé depuis 10 à 30 jours et abandonné à la température du laboratoire, contrairement à ce qui se passe si on le conserve en glacière.

Sa virulence est nulle pour le lapin (par voie sous-cutanée ou intraveineuse) ; de même pour le mouton et la génisse (voie intraveineuse).

Les lapins et les cobayes, inoculés par voie intrapéritonéale avec de fortes doses (au moins 1/3 de culture sur gélose), meurent dans une proportion de 20 à 30 % de péritonite accompagnée de septicémie ; le germe que l'on peut isoler par hémoculture n'est pas virulent.

La souche E. V. est encore dépourvue de virulence pour le rat sauvage (*Rattus alexandrinus*).

Par contre les souris et les rats blancs n'en supportent que de faibles doses et meurent d'intoxication si on leur injecte des quantités de bacilles quelque peu importantes. Il n'est pas possible de mettre en évidence le germe inoculé chez les animaux qui ont succombé.

Pouvoir toxique de la souche E. V.

Le fait que les souris et les rats blancs ne peuvent résister à de fortes doses s'explique aisément lorsque l'on sait que ces animaux présentent une extrême sensibilité à la toxine pesteuse. En effet, si la souche E. V. a perdu sa virulence elle a par contre gardé un certain pouvoir toxique que l'on a pu mettre en évidence en utilisant la technique de M. Grasset (de l'Institut de recherches de Johannesburg) pour l'obtention des endotoxines.

Si l'on provoque la lyse complète d'une culture en boîte de Roux du virus E. V. diluée dans 50 cm³ d'eau distillée et soumise alternativement à la congélation et à la température de 37°, on réussit, après centrifugation, en injectant le liquide qui recouvre le dépôt, à tuer les souris et les rats blancs dans un délai de deux heures à trois jours, délai qui dépend de la dose utilisée.

Pouvoir vaccinant.

Il est fort possible que le pouvoir vaccinant de la souche E. V. provienne, pour une part, du fait qu'elle présente un certain degré de toxicité. En effet des expériences identiques à celle que je viens de décrire ayant été faites avec une autre souche, fournie aux Docteurs Girard et Robic par M. Dujardin-Beaumetz, la souche l'écha, qui depuis 25 ans est avirulente, ont montré que le liquide, obtenu après la lyse des bacilles par la technique de Grasset, était dénué de toute toxicité. Or cette souche est absolument dépourvue du moindre pouvoir vaccinant, l'injection sous-cutanée d'un tube entier de culture ne permettant pas à un cobaye de résister par la suite à l'inoculation de germes virulents.

Par contre, on ne peut vacciner l'animal par injection de toxine isolée ; un cobaye, qui supporte très bien une dose de 2 cm³ d'endotoxine E. V. ne pourra survivre à une inoculation d'épreuve contrairement à l'animal qui aura été vacciné avec le germe vivant. Cette constatation prouve que l'obtention d'une solide immunité dépend avant tout de la vitalité du germe inoculé.

En outre il semble bien qu'il ne faille pas subordonner trop étroitement les qualités immunisantes de la

souche E. V. ou de tel autre germe, au maintien d'un degré plus ou moins important de toxicité. En effet, ne s'est-on pas aperçu que certaines cultures, bien que douées d'un haut pouvoir toxique, protégeaient moins bien le cobaye que d'autres souches de toxicité moindre. Il est probable que non seulement la vitalité du microbe, mais même la persistance d'un léger degré de virulence, celle-ci étant simplement très atténuée mais non pas inexistante, jouent un rôle considérable dans la production de l'immunité. On peut supposer que c'est à ce maintien d'un faible degré de virulence qu'est due l'apparition des réactions spléniques, observées chez le cobaye, que nous étudierons plus loin.

Les animaux à qui l'on a inoculé la souche E. V. se montrent par la suite parfaitement immunisés et résistent tous à une épreuve très sévère telle que l'inoculation sur peau rasée et excoriée de produits riches en bacilles virulents (bubons, poumons ou rate de pesteux décédés au lazaret, rate de cobaye mort de peste expérimentale) et l'injection du produit de broyage de ces organes sous la peau. Au contraire, les témoins, dans chaque expérience, sont toujours morts de peste septicémique.

L'immunité est obtenue à l'aide d'une seule injection de vaccin par la voie sous-cutanée qui est préférée aux voies cutanée (scarifications) et oculaire, bien que celles-ci puissent être utilisées avec succès.

La dose minima nécessaire et suffisante pour conférer l'immunité a été recherchée et a été fixée, par inoculation sous la peau, à 2/10 de cc. d'une émulsion d'une culture sur gélose de 48 heures, à la température de 30° (émulsion dans 40 cc. d'eau physiologique) ; mais il semble qu'elle puisse être encore plus faible.

Des cobayes ayant reçu préalablement des doses variant de 500 millions à 5 milliards de germes, en une seule injection, ont parfaitement résisté à l'inoculation d'épreuve encore qu'il ait été néanmoins possible de remarquer parfois une très légère tuméfaction des ganglions correspondants au territoire inoculé chez les animaux qui avaient reçu les doses de vaccin les plus faibles.

Des cobayes ont également été éprouvés avec succès par inoculation de cultures de bacilles pesteux virulents sous la peau, et, pour un microbe d'une extrême virulence, on a pu observer que des cobayes vaccinés depuis six mois résistaient facilement à plus de 100.000 doses minima mortelles.

Il a été en outre possible, par l'injection de fortes doses de vaccin E. V. de protéger régulièrement le cobaye contre la pneumonie pesteuse expérimentale, provoquée par l'inoculation intratrachéale de bacilles virulents, à laquelle ne résistent pas les témoins qui meurent dans le délai de trois jours, et dont les travaux de J. Babellet et G. Girard ont démontré l'analogie avec la peste pulmonaire primitive chez l'homme.

Date d'apparition et durée de l'immunité.

Dès le cinquième jour quelques animaux présentent déjà un degré notable de résistance qui se traduit, si on les éprouve, par l'apparition d'un gros bubon évoluant vers la guérison après résorption ou suppuration. Mais l'immunité n'est parfaitement acquise que vers le dixième jour. Durant les quelques jours nécessaires à son parfait établissement, il n'a jamais été possible de

noter une sensibilité plus considérable des animaux vaccinés par rapport aux témoins, pouvant faire songer à l'existence d'une « phase négative ». Bien au contraire, si les réactions à l'épreuve de virulence sont identiques chez les animaux vaccinés le jour même et les témoins, des évolutions plus lentes, des survies même parfois, s'observent dès qu'il s'écoule un intervalle de 48 heures entre la vaccination et l'inoculation de germes virulents. Cette constatation est très importante, car elle ne contrindique pas et même justifie l'exécution de vaccinations en période épidémique.

L'immunité acquise à l'aide d'une seule injection, encore apparente au bout de 15 à 18 mois, ne présente aucune variation pendant les 9 premiers mois, et les cobayes supportent parfaitement sans présenter le moindre incident local ou général, les inoculations d'épreuve faites avec des bacilles virulents. Au bout de ce laps de temps, et pour certains animaux, après une année ou même un peu plus, on observe un fléchissement de l'immunité qui se traduit, si l'on éprouve les cobayes par inoculation sur peau rasée et scarifiée de produits riches en germes virulents, par l'apparition d'un charbon local et d'une tuméfaction ganglionnaire atteignant le volume d'une noisette. Ces lésions disparaissent en trois semaines, après résorption ou suppuration de l'adénite, mais témoignent cependant d'une atteinte de peste bénigne évoluant spontanément vers la guérison.

D'après le Docteur Robic, il ne semblerait pas que la répétition des injections de vaccin allonge beaucoup la durée de l'immunité chez le cobaye.

Des vaccins, préparés avec la souche E. V., mais dont les germes ont été préalablement tués, ne confèrent aucune immunité au cobaye.

Le sort du virus E. V. dans l'organisme. — Réactions spléniques observées chez le cobaye après inoculation intra-péritonéale.

Dans les frottis de la sérosité retirée par ponction du nodule cutané de certains cobayes, on a pu voir de très rares germes pendant quelques jours et il a été possible par ensemencement d'obtenir quelques colonies qui ont fourni de nouvelles souches se comportant en tous points comme la souche d'origine.

Plusieurs lapins ont reçu un milliard de bacilles dans la veine marginale de l'oreille et il a été procédé à des ensemencements de 1 goutte à 2 cm³ de sang, après 2, 12, 24, 36 et 48 heures. Certains tubes ont fourni quelques colonies et chez un lapin, après 36 heures, on a retrouvé le germe E. V. dans 1 cm³ de sang ; il ne présentait aucune modification de virulence.

Deux hémocultures pratiquées chez des individus vaccinés depuis quelques heures n'ont donné aucun résultat.

Des recherches effectuées par J. Bablet, G. Girard et J. Robic ont permis de mettre en évidence et de décrire les réactions spléniques provoquées chez le cobaye par l'inoculation intrapéritonéale de fortes quantités de germes E. V.

Plusieurs séries d'animaux, chez lesquelles on a constaté des résultats identiques, ont reçu une dose de 1 milliard de germes dans le péritoine ; chaque jour, durant

un mois deux cobayes ont été sacrifiés et il a ainsi été possible de suivre l'évolution des lésions présentées par la rate.

Voici la description que fait le Docteur J. Bablet de réactions observées : (1)

« Au point de vue macroscopique, on note, à partir du 7^e jour, une hypertrophie de la rate qui ne dépasse pas le double de son volume normal. En même temps, la surface de l'organe prend un aspect dépoli et rugueux. Vers le 10^e jour, et d'une façon constante, apparaissent des granulations plus ou moins nombreuses, tranchant par leur couleur grise sur le fond violacé de l'organe. Nettement en relief, ces granulations sont très petites, atteignant au maximum la taille d'une tête d'épingle. (On les observe également sur le foie, où elles présentent les mêmes caractères mais sont un peu plus volumineuses).

« L'aspect macroscopique de la rate ne varie guère jusqu'au 15^e jour où les granulations commencent à s'effacer, pour disparaître entre le 20^e et le 25^e jour qui suit l'inoculation ; elles laissent une petite cicatrice en creux à peine visible. Les dimensions de la rate reviennent progressivement à la normale, et vers le 30^e jour, on constate que tout est rentré dans l'ordre.

« L'examen histologique (2) des rates prélevées chez les animaux sacrifiés nous a permis de préciser les détails et la signification de la réaction granulaire.

« A partir du 5^e jour suivant l'inoculation de peste vaccinnante E.V. on aperçoit, dans la pulpe rouge, de pe-

(1) Comptes rendus des séances de la Société de Biologie. Tome CXXIV, année 1937, page 1.055.

(2) Après coloration à l'hémalum-l'osine-safran.

tites formations nodulaires, assez régulières, formées par un amas dense de cellules réticulaires centre par un groupe de polynucléaires contenant quelques cocobacilles. La pulpe rouge, qui entoure ces îlots bien délimités, montre des sinus dilatés, bourrés de polynucléaires, à endothélium tuméfié, et des cordons de Billroth épaissis par la prolifération des éléments réticulaires. Les corpuscules de Malpighi ne présentent pas de modification notable.

« Dans les jours qui suivent, les formations lymphoïdes de la pulpe blanche s'effacent quelque peu devant la poussée proliférative des éléments réticulaires et endothéliaux. Les polynucléaires sont nombreux, disséminés dans la pulpe rouge (sinus et cordons) ou rassemblés dans les nodules réactionnels qui augmentent de volume et de nombre.

« C'est aux environs du dixième jour que les phénomènes réactionnels atteignent leur maximum : la congestion est intense et les nodules réticulaires se détachent en clair sur le fond, vivement teinté par l'éosine, de la pulpe rouge. Leur centre contient toujours des polynucléaires plus ou moins désintégrés, des débris bacillaires et des bacilles vivants (ainsi que le prouve l'inoculation de pulpe splénique à la souris). La barrière histiocyttaire qui encercle ces éléments est renforcée et nettement plasmodiale ; on n'y distingue pas de limites cellulaires ; la masse cytoplasmique indivise contient un petit nombre de noyaux volumineux et pauvres en chromatine. Ces formations ne sont pas sans analogie avec les nodules réactionnels que provoquent dans les organes l'inoculation intraveineuse expérimentale de fortes doses de bacilles B.C.G.

« Après le dixième jour commence la régression des nodules dont les éléments leucocytaires, jusqu'alors groupés au centre de la formation s'incorporent peu à peu à l'anneau macrophagique et achèvent de s'y désintégrer ainsi que les bacilles qu'ils avaient englobés. Une bordure fibroblastique s'organise autour du nodule dont la cohésion et la densité nucléaire diminuent. Au vingtième jour, le nodule réduit à quelques cellules séparées par de fines fibres collagènes, présente une allure cicatricielle qui va s'accroissant par la suite.

« Au trentième jour, les nodules ont disparu, l'hyperplasie réticulaire diffuse des cordons persiste, les polynucléaires sont encore nombreux, mais très disséminés. la pulpe blanche a repris son aspect normal. »

Des réactions semblables, mais beaucoup moins fréquentes et beaucoup plus discrètes peuvent s'observer après l'inoculation sous la peau de très fortes doses de germes E. V.

Or, les phénomènes qui viennent d'être décrits ne s'observent pas si le cobaye a été inoculé avec des bacilles E. V. tués par chauffage à 60°, bien que ceux-ci aient conservé toute leur toxicité, ni même avec des bacilles virulents tués par le même procédé.

La réaction nodulaire constatée dans la rate est donc subordonnée à la vitalité du germe inoculé. Bien plus, son intensité semble proportionnée aux qualités antigéniques de la souche inoculée, car des cultures atténuées, dont le pouvoir vaccinant n'est que très léger, ne permettent pas d'observer l'apparition de granulations dans la rate, ni dans le foie.

Des réactions beaucoup moins intenses ont d'ailleurs même pu être remarquées avec certains échantillons de la souche E.V. Girard et Robic, pensant que sa valeur antigène pouvait s'amoinrir par suite des repiquages mensuels auxquels elle était soumise depuis 1926, ont pris la précaution de garder en glacière, en tubes scellés, des échantillons prélevés à divers stades de repiquage ; c'est ainsi qu'ils ont pu se rendre compte, en 1937, que bien que la souche, qui en était normalement à son 85^e passage sur gélose depuis 1931, au moment où fut entreprise son étude, immunisât encore fortement le cobaye, elle ne provoquait que des réactions spléniques extrêmement discrètes ou nulles, tandis qu'un autre échantillon, conservé en glacière, auquel on n'avait pas touché après son 76^e repiquage en mai 1936 donnait des réactions spléniques beaucoup plus nettes. Anticipant un peu sur ce qui va suivre, je peux dire que c'est ce dernier échantillon qui fut employé pour la campagne de vaccination de 1937, après vérification de sa parfaite innocuité pour l'homme. Une centaine de personnes ayant reçu du vaccin préparé avec le premier échantillon il fut intéressant de constater qu'elles présentaient des réactions locales et générales d'intensité moindre que celles habituellement observées.

Il semble donc que l'apparition des granulations spléniques et hépatiques ait la valeur d'un test permettant de déterminer expérimentalement les qualités immunisantes d'une souche de bacilles pesteux de virulence affaiblie et par suite d'apprécier l'opportunité de son utilisation pour la vaccination humaine.

APPLICATION A LA VACCINATION HUMAINE

Devant les résultats fournis au laboratoire par l'étude de la souche E. V., il était logique de songer à l'utiliser pour la vaccination humaine. Cependant, ainsi que l'écrivent Girard et Robic dans leur première communication à l'Académie de médecine, il ne fallait pas oublier la recommandation qu'avait fait 35 ans plus tôt Yersin, à la suite des recherches que j'ai citées plus haut : « Il est toujours grave d'inoculer à l'homme un bacille, qui, quelque atténué soit-il, pourrait peut-être dans certains cas causer des accidents ; ainsi l'application à l'homme de cette méthode ne devra être faite qu'avec la plus grande prudence, en s'entourant de toutes les garanties possibles. »

Par conséquent, avant toutes choses, bien que théoriquement, en raison des expériences exécutées chez l'animal, il fût presque impossible d'en douter, il fallait prouver la parfaite innocuité pour l'homme du virus E. V.

La première tentative d'inoculation à un être humain fut faite le 10 août 1932, par le Docteur Robic, sur un lépreux, et répétée le 31 août sur quatre autres malades de la léproserie de Manankavaly, à qui l'on injecta 1 et 2 cm³ d'une émulsion vaccinale contenant 250 millions de germes par cm³. Ces cinq vaccinés étaient tous des incurables, atteints de formes tuberculeuses ou mutilantes de la lèpre déjà très avancées. Etant donné que l'on se trouvait dans un milieu ordinairement indemne de peste il ne pouvait ainsi y avoir aucune équivoque si un cas de peste se produisait chez un vacciné. Durant les jours qui

suivirent l'injection on n'observa qu'une réaction locale et générale insignifiante et, les individus inoculés ayant été surveillés de près durant 4 mois, on ne put constater le moindre incident.

Aussi, 4 mois après, en décembre 1932, le Docteur Robic vaccinait 7 nouveaux lépreux, ainsi que lui-même avec une quantité identique de germes E. V. ; tout se passa, comme la première fois, très bien.

En janvier 1933, on vaccinait de nouveau 90 lépreux et 3 préparateurs de l'Institut Pasteur qui s'étaient offerts comme volontaires ; rien d'anormal ne survint.

C'est pourquoi on décida de tenter la vaccination en milieu infecté, et 1.600 volontaires provenant de villages où la peste sévissait avec intensité reçurent du vaccin E. V. ; on put alors remarquer que, tandis que la peste continuait à faire des victimes dans les villages voisins, aucun cas ne se déclarait chez les vaccinés sauf toutefois chez un enfant qui fit une peste à bubon inguinal et guérit d'ailleurs en quelques jours, sans traitement, bien que le germe isolé du bubon se fût montré très virulent pour le cobaye.

Durant 5 mois les vaccinés continuèrent à être surveillés ; rien d'anormal ne fut à signaler ; aucun cas de peste pulmonaire ne survint chez ceux-ci pendant l'hiver tandis qu'on en observait quelques-uns chez les non-vaccinés.

On effectua alors entre septembre 1933 et janvier 1934 13.000 nouvelles vaccinations qui furent faites dans deux secteurs avec l'aide du Docteur Estrade et dans un troisième par le Docteur Jan-Kerguistel.

Six jours avant son utilisation, le vaccin était rigoureusement contrôlé sur l'animal et en outre sur des volontaires. Aucun incident ne s'est produit. Des vieillards, des enfants de 2 ans ont parfaitement supporté l'inoculation de vaccin E. V. Les réinjections étaient également parfaitement tolérées. Les doses de vaccin pouvaient même être augmentées sans risque et on peut à ce sujet relater l'audacieuse expérience du Docteur Estrade qui s'injecta sous la peau 7 cm³ de vaccin, sans avoir à déplorer de suites fâcheuses.

De ces premiers essais il résultait que l'on pouvait se porter garant de la parfaite innocuité du virus E. V. pour l'organisme humain ; et aujourd'hui où plus de 2 millions de vaccinations ont été pratiquées sans que l'on ait eu à regretter un incident présentant quelque degré de gravité, cette question ne peut plus être discutée par personne.

Réactions observées chez les vaccinés.

Les premières injections effectuées, ainsi que celles, beaucoup plus nombreuses, qui furent faites ensuite, et dont je parlerai tout à l'heure, ont permis d'étudier sur une vaste échelle les réactions présentées par ceux qui les subissaient.

Ordinairement, on observe, au lieu de l'injection, en principe l'avant-bras, une petite tuméfaction disparaissant au bout de quelques jours ; beaucoup plus rarement, on a pu constater la formation d'un petit abcès ; mais ces réactions locales ne s'accompagnent jamais d'adénite. De plus, durant 48 heures, souvent moins longtemps on peut noter un peu de céphalée à laquelle se joint une élévation de température dépassant rarement 38°5.

Ces phénomènes réactionnels, d'autant plus intenses que l'on a fait usage d'un vaccin de préparation plus récente, sont plus ou moins accusés d'une personne à une autre ; plus fortes chez les Européens que chez les Malgaches, elles sont au contraire plus faibles chez les enfants que chez les adultes. Généralement, mais on a pu voir des exceptions, les revaccinations provoquent des réactions moins marquées.

L'expérience du district d'Ambatolampy.

Les premières vaccinations avaient eu principalement pour but de prouver que le vaccin E. V. était parfaitement inoffensif pour l'homme ; l'étude de son efficacité et des conditions optima permettant de la réaliser était en somme passée au second plan. En outre, des recherches pratiquées au laboratoire avaient entre temps montré que la vitalité du vaccin E. V. diminuait d'autant plus rapidement que celui-ci avait été maintenu à une température plus élevée. Desensemencements effectués, de 5 jours en 5 jours, en étalant sur des tubes de gélose et de gélatine une très petite quantité (contenant environ 5 millions de bacilles) d'émulsions vaccinales à 1 milliard de germes par cm³ ont fourni les résultats suivants, selon la température à laquelle celles-ci avaient été conservées :

- A la température de 37°, après 5 jours on pouvait obtenir une quinzaine de colonies bien isolées ; après 10 jours il ne poussait plus rien du tout.
- A 24-26°, après 10 jours, il n'apparaissait que quelques centaines de colonies dans les tubes ensemencés.

- Enfin à 16-18°, après 15 jours on pouvait avoir une culture en nappe continue, mais à partir de ce moment lesensemencements ne permettaient plus d'obtenir que des colonies séparées, 90 % au moins des germes E. V. étant morts.

Au contraire, avec des émulsions conservées en glacière (+3°), au bout de 30 jours on pouvait avoir une culture en nappe, semblable à celle que l'on observait à la suite d'un ensemencement pratiqué le jour de la fabrication du vaccin.

Par conséquent, étant donné qu'au cours des premières inoculations à l'homme il avait été fait usage d'un vaccin âgé de 1 à 5 semaines et que l'on n'avait pas pris soin de maintenir en glacière, les résultats auxquels auraient abouti l'étude de son efficacité se seraient trouvés plus ou moins inexacts, certains individus n'ayant pu recevoir qu'une émulsion vaccinale dont la plupart des germes étaient morts.

Une nouvelle expérience, cette fois plus importante, était nécessaire. Elle fut réalisée dans le district d'Ambatolampy ; du 8 octobre au 20 décembre 1934, 46.879 vaccinations furent exécutées, par les Docteurs Estrade et Milliau, sur des volontaires, parmi une population dont un recensement préalable semblait indiquer qu'elle était de 93.500 habitants, mais qui comprenait en réalité environ 107.000 personnes, de nombreux indigènes ayant échappé à cette opération administrative, ainsi que l'on put s'en rendre compte ultérieurement. Il est donc resté à peu près 60.000 habitants qui, n'ayant pas été vaccinés, ont ainsi servi de témoins.

46 centres de vaccination furent créés. Le vaccin, rigoureusement contrôlé par injection au cobaye, le jour même de sa mise en ampoules, ainsi qu'à quelques volontaires provenant de l'Institut Pasteur et des habitants des villages environnants, n'était délivré qu'après 5 à 6 jours et transporté par des camionnettes munies de glacières jusqu'au lieu des opérations. En outre, les ampoules étaient conservées jusqu'au moment de leur emploi dans des grands thermos remplis de glace de sorte que les bacilles vivants ne furent jamais soumis à des températures supérieures à $+5^{\circ}$. Il ne fut pas fait usage, en aucun cas, de vaccin âgé de plus de 12 jours.

Les circonstances locales ne permettant guère leur répétition, une seule injection fut pratiquée à l'avant-bras gauche, aux doses suivantes :

- 1 cm³ au-dessus de 15 ans, correspondant à 1 milliard et demi de germes.
- $\frac{3}{4}$ cm³ de 7 à 15 ans, correspondant à 1 milliard de germes.
- $\frac{1}{2}$ cm³ de 2 à 7 ans, correspondant à 700 millions de germes.
- les enfants de moins de 2 ans n'étaient pas vaccinés.

Afin d'éviter par la suite quelque confusion entre vaccinés et non vaccinés, les Docteurs Estrade et Milliau s'étaient adjoint le personnel nécessaire, pour tenir les registres, vérifier l'identité des individus qui se présentaient aux séances de vaccinations, confectionner les cartes qui leur étaient remises, etc.

Le Docteur Jan-Kerguistel contrôla les suites immédiates des vaccinations qui furent toujours absolument normales ; les réactions présentées par les individus ino-

culés furent semblables à celles que l'on avait observées au cours des premières expériences et que nous avons déjà étudiées.

Résultats.

Dès la clôture des opérations vaccinales, jusque vers le 10 mai 1935, c'est-à-dire à peu près la fin de l'année pesteuse 1934-1935 (1), une surveillance sanitaire très sévère du district d'Ambatolampy fut exercée par les Docteurs Estrade et Milliau. Tous les décès, sans exception, survenus durant cette période de 5 mois furent contrôlés ; il fut procédé systématiquement à des prélèvements sur les cadavres, de sérosité hépatique et pulmonaire qui, expédiés à l'Institut Pasteur, étaient inoculés au cobaye, sauf toutefois dans le cas où un simple frottis permettait de faire le diagnostic de peste.

Voici les statistiques que l'on put dresser, grâce à la vérification systématique des décès :

A. — *Vaccinés* (46.879) :

Mortalité par peste : 22, soit 0, 47 p. mille.

Mortalité générale : 225, soit 4,8 p. mille.

B. — *Témoins* (60.000) :

Mortalité par peste : 100 soit 1,66 p. mille.

Mortalité générale : 581, soit 9,7 p. mille.

Il n'est fait état, dans ces chiffres, que de la mortalité et non de la morbidité, car en brousse, ce n'est que par les décès que l'on est presque toujours amené à dépister les cas de peste ; les indigènes, sachant parfaitement re-

(1) Pour mieux étudier le comportement de l'endémo-épidémie pesteuse à Madagascar, l'année pesteuse est comptée de Mai à Avril. La peste subit en effet sa recrudescence épidémique annuelle de Septembre à Mars, et l'année légale se trouverait à cheval sur deux demi-périodes épidémiques.

connaître le bubon, se gardent bien, dans le but d'éviter pour eux et leurs familles les mesures imposées par les services d'hygiène, d'appeler le médecin, et, s'ils ne succombent pas, on comprend bien que certains cas de peste peuvent rester ignorés.

Il résulte donc des statistiques précédentes que la mortalité par peste a été trois fois et demie plus faible chez les vaccinés que chez les témoins. En outre on note une diminution de 50 % du taux de la mortalité générale à laquelle on avait attaché une assez grande importance, car il est évident que si, contrairement à ce qui s'est produit, elle avait été plus élevée, l'innocuité du vaccin aurait pu être mise en doute. Cette constatation tend à prouver que de nombreux cas de peste sont capables d'échapper aux investigations post-mortem les plus soigneuses, ce qui expliquerait l'élévation du taux de mortalité générale, survenant chaque année au moment de la recrudescence épidémique de la peste, et que le nombre des cas reconnus ne suffit pas à justifier.

Les cas de peste observés, chez les vaccinés, se répartissent en 17 buboniques et 5 septicémiques, et chez les témoins, en 45 buboniques, 138 septicémiques et 17 pulmonaires. La septicémie a été beaucoup moins apparente chez les premiers que chez les seconds et il fallut même plus d'une fois recourir à l'inoculation au cobaye pour mettre en évidence le bacille de Yersin dans le bubon.

Les cas de peste survenus chez les vaccinés n'ont pas été plus nombreux à la fin de la période d'observation, distante de 4 à 7 mois, suivant les endroits, de l'époque de la vaccination, qu'à son début ; le contraire aurait pu

faire croire à une baisse rapide de l'immunité conférée par le vaccin.

Avant de terminer l'étude de cette vaste expérience, il convient de faire une dernière remarque. Lorsque l'on compare la mortalité chez des vaccinés et des témoins, on suppose a priori, que ceux-ci se trouvent dans des conditions identiques ; or, s'il en est rigoureusement ainsi lorsqu'on vaccine suivant la méthode alternante, à laquelle, comme nous le verrons plus loin, Otten a eu recours à Java, mais qui était, pour des raisons d'ordre psychologique, inapplicable à Madagascar, lorsque l'on fait appel à des volontaires sur un territoire relativement vaste, comme c'était le cas dans le district d'Ambatolampy, ce sont la plupart du temps les habitants des secteurs les plus infectés qui se rendent à l'appel du médecin, tandis qu'au contraire, ceux qui vivent dans des endroits moins atteints, comme le sont en général les centres un peu importants, négligent le plus souvent de se faire vacciner. Aussi on voit que les témoins sont soumis à des risques d'infection moindres que les vaccinés, à qui ils ne sont pas exactement comparables.

Cette constatation est d'ailleurs appuyée par le fait que pour l'année suivante, où 99.000 personnes, c'est-à-dire 90 % de la population, provenant par conséquent de tous les secteurs, ont été vaccinés dans le district d'Ambatolampy, les statistiques indiquent une mortalité par peste, non pas seulement 3 fois $1/2$, mais bien 7 fois plus faible chez les vaccinés que chez les témoins.

EXTENSION DE LA VACCINATION

LES RESULTATS DE TROIS ANNEES

D'APPLICATION

A la suite de l'expérience organisée dans le district d'Ambatolampy et dont les conclusions étaient assez encourageantes, il était naturel de songer à utiliser le nouveau vaccin, non plus cette fois avec des intentions surtout d'ordre expérimental, mais bien dans un but purement pratique, avec l'espoir que son application en masse à la population des hauts plateaux (environ 1.100.000 habitants) serait suivie d'une importante diminution de la mortalité pesteuse. Aussi, contrairement à la méthode précédemment adoptée, la comptabilité des vaccinés et des témoins, qui d'ailleurs pour différents motifs eût été plus ou moins inexacte, ne serait-ce que par le défaut de recensement précis de la population, et en outre très malaisée à tenir sur une aussi vaste échelle, ne devenait qu'une préoccupation de second ordre.

Trois campagnes de vaccination eurent lieu successivement en 1935, 36 et 37. Après quelques détails sur leur organisation générale, nous verrons quels en ont été les résultats.

1° *Organisation générale.*

En raison des recherches effectuées sur le cobaye et des premières constatations faites sur l'homme, on pensait que l'immunité obtenue à l'aide d'une seule injection était à son maximum dans les premiers mois qui la sui-

vaient, mais qu'elle devait fléchir au bout d'une année. Aussi il fut décidé que le meilleur procédé consisterait à vacciner chaque année, et à une époque aussi proche que possible de la période de recrudescence épidémique.

Les vaccinations furent exécutées par des équipes, au nombre de deux dans chacune des circonscriptions intéressées, constituées par un médecin européen, deux médecins indigènes et plusieurs infirmiers, qui parcouraient le territoire qui leur était attribué, opérant chaque jour dans un centre différent, suivant un plan établi au préalable et porté à la connaissance de la population. Chaque équipe était dotée de trois voitures, dont deux camionnettes assurant le transport du matériel.

Le vaccin était préparé à l'Institut Pasteur. Il était obtenu par émulsion en eau salée à 8 0/00 de cultures en boîtes de Roux récoltées au bout de 3 jours, quelquefois 4, à raison d'une boîte par litre d'émulsion, parfois un peu plus pour certaines séries de vaccin, au cours de la dernière campagne (6 à 7 boîtes pour 5 litres) ; l'émulsion ainsi préparée comptait environ 1 milliard de germes par cm³. Après contrôle par inoculation au cobaye ainsi qu'à quelques volontaires, il était au bout de 3 à 4 jours expédié par camionnette, en principe le dimanche soir, jusqu'aux centres de vaccination ; durant son transport et jusqu'au moment de son emploi, il était conservé en glacière. Sept jours après, c'est-à-dire le dimanche suivant, si le vaccin n'avait pas été entièrement utilisé, la quantité restante était rapportée à l'Institut Pasteur par les mêmes camionnettes, qui se réapprovisionnaient en vaccin frais. Il n'a jamais été de cette sorte fait usage de préparations âgées de plus de 10 jours.

Etant donné que, lors des premiers essais, on s'était aperçu que les enfants présentaient des réactions beaucoup moins marquées que celles observées chez les adultes, il fut décidé d'injecter à tous les vaccinés, âgés de plus de 2 ans, une dose identique, à savoir 1 cm³. Durant la troisième campagne, dans un secteur particulièrement atteint (Fandriana) il fut inoculé des doses de 2 cm³, qui furent parfaitement supportées.

La vaccination a toujours été facultative, sauf dans le secteur de Fandriana, plus haut cité, où elle a été rendue obligatoire. Les autorités administratives et sanitaires se livrèrent à une active propagande en sa faveur. Un accueil très favorable lui fut d'ailleurs réservé par la population, tant malgache qu'européenne, celle-ci donnant souvent l'exemple, colons et fonctionnaires étant fréquemment les premiers à se présenter aux séances vaccinales.

En ce qui concerne les formalités administratives, il est évident que, pour des opérations d'une telle envergure, elles ne pouvaient être qu'extrêmement limitées. On s'est borné à enregistrer le chiffre global des vaccinés dont la proportion par rapport à l'ensemble de la population ne pouvait être obtenue qu'approximativement, étant donné que les chiffres fournis par les recensements officiels, auxquels, comme nous l'avons déjà vu pour l'expérience d'Ambatolampy, de nombreux indigènes échappaient, se trouvaient toujours inférieurs à la réalité.

Cependant les Malgaches attachant une grande importance à la possession d'un « certificat de vaccination », il était remis à chacun de ceux qui avaient subi

l'injection, une carte sur laquelle étaient simplement marqués le timbre de la circonscription médicale, le nom du centre de vaccination, un numéro d'ordre et la date. La délivrance de ces cartes avait pour principal avantage de fournir le relevé exact du nombre des vaccinations effectuées dans chaque centre.

Résultats des 3 campagnes

1^{re} campagne de vaccination (Novembre 1935-mars 1936).

Elle débuta à une période assez tardive, dans des conditions défavorables, 2 mois après le commencement de la recrudescence épidémique et alors que la peste s'était propagée à des régions jusque là épargnées. 717.244 vaccinations furent ainsi faites en pleine épidémie et ne furent terminées qu'en mars 1936. Cependant, bien que cette année-là, la situation s'annonçât comme devant être extrêmement mauvaise, il y eut 570 cas de peste de moins que durant l'année pesteuse précédente (3.035 contre 3.605).

2^e campagne (août-décembre 1936).

Commencée en août 1936, elle devait prendre fin en octobre, mais, en raison de circonstances imprévisibles, elle ne put être terminée que 2 mois plus tard. 635.000 vaccinations furent effectuées qui, pour beaucoup, étaient des revaccinations. Les statistiques indiquent un chiffre de 1.376 cas de peste pour l'année pesteuse 1936-1937, par conséquent de beaucoup inférieur à ceux des années antérieures.

3^e campagne (Août-octobre 1937).

Entreprise en août, elle prenait fin, cette fois, 3 mois plus tard. 791.160 vaccinations furent pratiquées, pour la plupart sur des gens qui avaient déjà reçu du vaccin au cours des campagnes précédentes. La diminution du nombre des cas de peste observés s'accrut de nouveau et il ne survint, durant l'année pesteuse 1937-1938, que 596 cas.

Voici quelle fut la fréquence de la peste durant les 5 dernières années pestueuses :

Année pesteuse 1933-1934		3.493 cas
— — 1934-1935		3.605 cas
— — 1935-1936		3.035 cas
— — 1936-1937		1.376 cas
— — 1937-1938		596 cas

Le graphique reproduit à la page suivante ainsi que le tableau précédent permettent de juger quelle a été l'heureuse influence de la nouvelle vaccination sur la marche de l'épidémie pesteuse en Emyrne pendant ces dernières années. Ils comprennent tous les cas de peste, bubonique, septicémique et pulmonaire, reconnus par des procédés bactériologiques ou même simplement suspects cliniquement et épidémiologiquement. On voit qu'ils mettent en évidence une réduction de 80 %, après la troisième campagne de vaccination, du nombre des cas de peste observés annuellement, par rapport à ce qu'il était voilà 5 ou 6 ans.

Bien entendu, comme par le passé, tous les décès furent sévèrement contrôlés ; il fut procédé systématiquement à des prélèvements de sérosité hépatique et pulmonaire qui, si l'examen sur simples frottis n'était pas

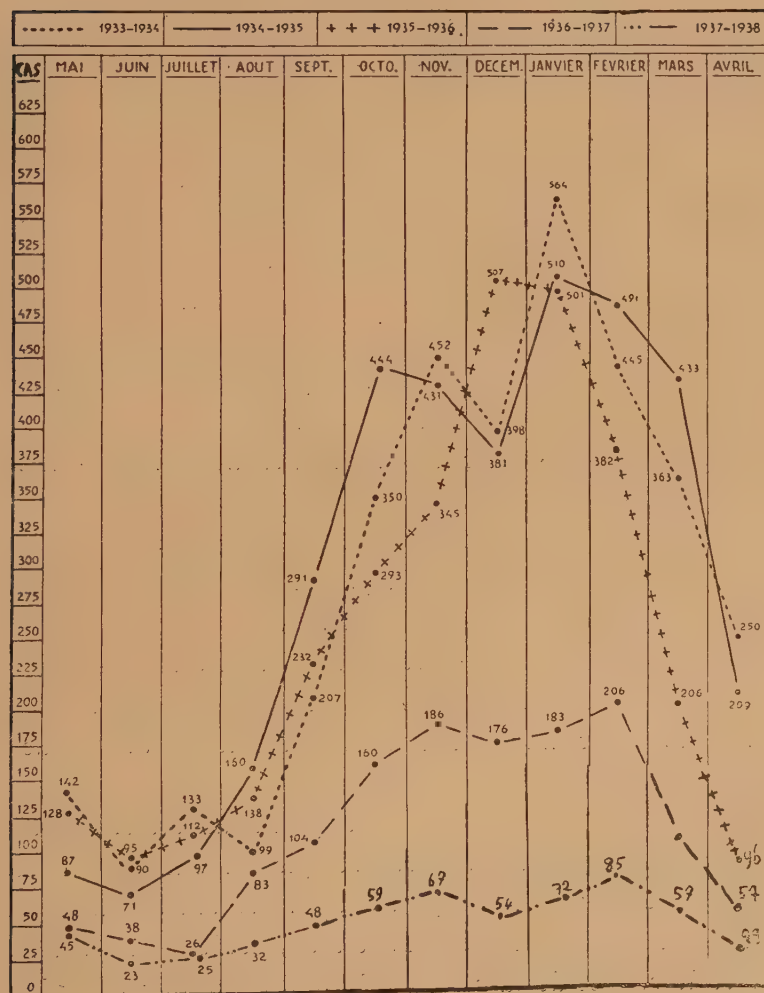
TABLEAU DES CAS DE PESTE OBSERVÉS A MADAGASCAR

PENDANT LES ANNÉES 1933-1934-1935-1936-1937

ÉTUDE DU COMPORTEMENT DE L'ENDÉMO-ÉPIDÉMIE PESTEUSE

A LA SUITE DES CAMPAGNES DE VACCINATION

FAITES DE NOVEMBRE 1933 A DÉCEMBRE 1937 AVEC LE VIRUS VACCIN EV



concluant, étaient fréquemment inoculés au cobaye.

Il ne semble pas que l'on puisse mettre en doute la relation de cause à effet existant entre les dernières opérations de vaccination en masse et la chute de la courbe de la peste, et croire qu'il s'agit seulement d'une heureuse coïncidence. En effet, l'étude des circonstances épidémiques durant ces 3 ou 4 dernières années ne permet aucunement de penser que la peste présentât quelque tendance vers une régression spontanée dans la grande île. Comme toujours, on a observé dès le mois de septembre une exacerbation de l'épidémie et la maladie a revêtu le même caractère de gravité que précédemment, causant des ravages aussi bien sous ses formes bubonique et septicémique que sous sa forme pulmonaire, extrêmement contagieuse. La peste murine a persisté avec les mêmes caractères que par le passé et de nombreuses X. Cheopis furent trouvées sur les rats capturés. Quant aux souches de bacilles de Yersin isolées tant sur l'homme que sur les rongeurs, elles se montrèrent toujours éminemment virulentes pour le cobaye.

En outre, bien qu'il n'ait pas été, comme à l'époque de l'expérience du district d'Ambatolampy, tenu une comptabilité très stricte des vaccinés et des témoins, certains faits mettent cependant en évidence l'action favorable des vaccinations sur les manifestations de l'épidémie pesteuse.

Tout d'abord, on se rappelle qu'il avait été remis, en raison de la grande importance que lui attachaient les Malgaches, à tous ceux qui s'étaient présentés aux séances vaccinales, une carte où étaient seulement inscrits, avec le cachet de la circonscription, un numéro d'ordre

et la date. Ainsi pour chaque cas de peste, il était possible de savoir si l'on avait affaire à un individu ayant reçu du vaccin ou non, suivant qu'il était présenté ou non une carte de vaccination, et, à la fin de l'année pestueuse, on pouvait approximativement faire le compte des cas survenus chez les vaccinés et les témoins ; je dis approximativement car, si l'on pouvait être absolument certain, dans le cas où il était fourni une carte, que l'on se trouvait en présence d'un non-vacciné, par contre on était loin d'être à même d'affirmer avec autant d'assurance qu'il s'agissait d'un vacciné, dans le cas où il en était remis une. En effet, dans un but de propagande, il avait été décidé d'accorder aux possesseurs de cartes un certain nombre d'avantages, tels par exemple que la possibilité pour les pesteux, à l'exception des pulmonaires, d'être inhumés dans le tombeau de famille, ou encore, une application moins sévère des mesures d'isolement. Aussi nombreux furent ceux qui tentèrent de se procurer des cartes sans se soumettre à la vaccination ; certains individus se sont présentés successivement à plusieurs séances et ont de cette façon obtenu plusieurs cartes qu'ils remettaient par la suite à des tiers. Dans certains villages quelques enquêtes ont mis en évidence un véritable trafic des certificats ; un exemple de supercherie entre cent : ne vit-on pas un jour, une jeune fille, appartenant à une famille aisée du village, envoyer une domestique se faire vacciner à sa place ! Dès que, dans une famille, on avait à déplorer un décès quelque peu suspect de peste, les parents tâchaient, par tous les moyens possibles, de se procurer une carte de vaccination qui leur permît d'échapper au lazaret.

Néanmoins, dans les statistiques qui suivent, ont toujours été considérés comme vaccinés ceux qui ont été trouvés détenteurs d'une carte de vaccination, même lorsque l'on avait de justes raisons de suspecter fortement sa valeur.

Voici les chiffres respectifs des cas survenus chez les vaccinés et les non-vaccinés en 1937-1938. Si l'on se souvient qu'au cours de la dernière campagne, 800.000 personnes, sur une population d'environ 1.100.000 habitants furent vaccinées, on voit aisément que les témoins ont été proportionnellement beaucoup plus frappés que les vaccinés, et cette constatation tend à prouver que la réduction de 80 % du nombre annuel des cas de peste est due aux vaccinations massives qui l'ont précédée.

Total des cas de peste observés :

Vaccinés	188 cas
Non vaccinés	408 cas
soit en tout : 596 cas.	

Peste bubonique et septicémique :

Vaccinés	127 cas
Non vaccinés	292 cas
soit en tout 419 cas.	

Peste pulmonaire :

Vaccinés	61 cas
Non vaccinés	116 cas
soit en tout 177 cas.	

En 1935-36, dans le district d'Ambatolampy, qui, à la suite de l'expérience dont j'ai parlé plus haut, avait continué à être tout particulièrement surveillé par le

Docteur Milliau, on observa 23 cas chez 99.306 vaccinés, soit 23 cas pour 100.000 habitants, alors qu'il en survenait 38 chez 15.000 témoins, ce qui représente 253 cas pour 100.000 habitants.

En 1937-38, dans 5 grandes circonscriptions, les statistiques indiquent respectivement une proportion de :

8 - 18 - 34 - 27 - 34 cas pour 100.000 vaccinés et
35 - 84 - 376 - 208 - 101 cas pour 100.000 non vaccinés.

Un autre fait contribuant à démontrer l'efficacité du vaccin vivant, réside dans la comparaison de l'évolution de l'endémo-épidémie pesteuse dans des secteurs contigus, se trouvant dans des conditions géographiques et épidémiques absolument identiques, et dont les uns ont été soumis à la vaccination en masse, tandis que les autres ont été laissés de côté. C'est ainsi que durant la campagne de 1935-1936, en Emyrne, dans 3 districts : Ambatolampy, Arivonimamo, Ambohidatrimo, d'une population globale de 270.000 habitants, dont 209.000, soit 77 % furent vaccinés, on n'a enregistré que 160 cas de peste, soit 59 pour 100.000 habitants, tandis que dans les 2 districts voisins : Manjakandriana et Ankazobe, réunissant 117.000 âmes, où aucune vaccination n'avait été effectuée, on eut à déplorer 426 cas, soit 364 cas pour 100.000 habitants.

Enfin, à différentes reprises, il fut permis de remarquer l'heureuse influence de la vaccination qui mit immédiatement fin au développement de petites épidémies de peste bubonique.

Voici quelques exemples observés durant l'année pesteuse 1937-1938.

1° *District de Betafo.* — Dans ce district la peste causait tous les ans d'importants ravages. Les vaccinations effectuées au cours des deux premières campagnes avaient déjà remporté des succès appréciables, et dès le début du mois de mars, la poussée épidémique de 1936-37 avait été complètement enrayée.

Or, à la fin du mois de juin 1937, des cas de peste furent constatés de nouveau, dans plusieurs localités ; un cas de peste bubonique se trouva à l'origine d'une petite épidémie de peste pulmonaire tuant 17 personnes. Le 15 août la vaccination en masse du district fut entreprise ; 39.893 injections furent exécutées sur une population de 43.838 habitants.

Durant les 8 ou 10 jours qui suivirent les opérations vaccinales, 3 nouveaux cas de peste survinrent, dont 2 chez des vaccinés, qui n'avaient pas encore eu le temps de s'immuniser, puis, à partir de ce moment, la peste ne fit plus aucune apparition jusqu'à la fin de l'année épidémique.

2° *Village de Mahatsinjo.* — Dans ce village, où la peste sévit de façon discontinue, on observait en mars 1937, 6 cas de peste bubonique mortels dans un hôtel malgache. Un an après, en avril 1938, dans un autre hôtel tout proche du premier, la maladie réapparaissait et faisait de nouvelles victimes en la personne de l'hôtelier, de sa femme et de son enfant.

On se livra à la désinfection des cases contaminées, puis on vaccina la population présente, environ 196 malgaches. Quinze jours après les maisons désinfectées furent rouvertes et il fut alors procédé au partage des meubles de l'hôtelier.

La semaine suivante, 3 nouveaux cas de peste bubonique survinrent, atteignant tous trois les seules personnes non vaccinées qui étaient entrées dans l'hôtel le jour du partage, tandis que les autres assistants tous vaccinés, restèrent absolument indemnes.

3° *L'expérience du poste de Fandriana.* — Dans ce poste, sévèrement frappé par la peste depuis quelques années, les vaccinations en 1936 n'avaient guère été effectuées que sur 35 % de la population. En 1937, bien que de nombreux cas de peste se fussent déclarés, les habitants négligeaient pour la plupart de se faire vacciner et, au mois de septembre, la moitié de la population seulement s'était présentée aux séances vaccinales. Aussi, après une enquête effectuée sur place par le Docteur Robic, à l'occasion de l'apparition de 8 cas de peste pulmonaire survenus parmi les membres d'une même famille, il fut décidé de rendre la vaccination obligatoire, conformément aux instructions envoyées par le Ministère des Colonies.

Tous ceux qui ne pouvaient présenter une carte de l'année furent vaccinés au mois de novembre, avec un vaccin renforcé (2 cc au lieu de 1) ; l'administration s'était préalablement livrée à un recensement de la population et il fut tenu une comptabilité très stricte des vaccinés, afin d'éliminer toute cause d'erreur chez les décédés. 50.511 personnes subirent la vaccination ; 5.792 indigènes, comprenant les enfants de moins de 2 ans et environ 2.000 individus qui réussirent à échapper à cette mesure préventive, malgré son obligation, ne furent pas vaccinés.

Voici le nombre des cas de peste constatés depuis la fin des opérations vaccinales jusqu'au mois de mai 1938.

• 8 cas chez 5.792 non vaccinés,

8 cas chez 29.940 vaccinés de septembre,

3 cas chez 20.571 vaccinés de novembre, qui avaient été contrôlés nominativement et sur la qualité desquels il n'a pu par conséquent y avoir la moindre confusion, toute fraude ayant été rendue impossible.

La Vaccination Antipesteuse à Java et ses Résultats

ESSAIS DE PROTECTION PAR DES VACCINS TUES

C'est sur un plateau, dans le district de Malang, fraction de la province de Pasoeran peuplée de 800.000 âmes, que la peste fit sa première apparition à Java, en 1911, coïncidant avec l'arrivée de sacs de riz parmi lesquels s'étaient glissés quelques rats, provenant de ports étrangers où sévissait la peste murine tels que Rangoun, Saïgon, Cholon.

D'année en année elle devait accroître le nombre de ses victimes, se manifestant principalement sous sa forme bubonique, la peste pulmonaire au contraire ne survenant que sporadiquement. Les autres provinces furent successivement atteintes. Déjà en 1921, près de 10.000 personnes succombaient à cette terrible maladie et en 1934 plus de 22.000 décès lui étaient imputables.

Dès l'éclosion des premiers foyers, multiples mais strictement localisés, dans la crainte que le fléau ne se généralisât, éventualité qui pouvait engendrer de véritables catastrophes, en raison de l'extrême densité de la population à Java, on tenta, par tous les moyens possibles, de juguler les premières manifestations épidémiques. Toutes les mesures prophylactiques furent mises en œuvre simultanément : évacuation des villages infectés, lutte contre les rats, réparation ou même reconstruction des habitations afin qu'ils ne puissent y trouver asile,

et enfin vaccination (par le vaccin de Kolle) à laquelle on renonça bientôt en raison du peu d'efficacité qu'elle semblait avoir.

Cependant, étant donné la multiplicité des moyens utilisés pour combattre la peste, il était assez difficile de juger quelle part dans les résultats obtenus revenait à chacun d'eux et en particulier à la vaccination. Aussi, dans le but d'être une fois pour toutes fixé sur son degré d'efficacité, une expérience s'imposait.

Elle fut réalisée de 1920 à 1923, d'une façon très rigoureuse. Sur environ 80.000 habitants, dans des secteurs où la peste se manifestait sous forme d'épidémie, on vaccina, suivant un système alternatif, la moitié des membres de chaque famille ; il y eut ainsi 37.224 vaccinés tandis que 39.004 personnes servaient de témoins.

On comprend aisément que cette méthode permettait d'affirmer que vaccinés et témoins se trouvaient soumis à des risques d'infection tout à fait identiques, et par suites les résultats obtenus devaient être absolument concluants.

A l'exception d'un groupe de 600 personnes traitées par le vaccin de Kolle (suspension en eau salée à 9 0/00 de bacilles cultivés sur gélose et tués par la chaleur à 65°), tous les vaccinés reçurent, en une injection unique (3 à 4 cm³ pour les adultes ; 1 à 2 cm³ pour les enfants), du vaccin de Haffkine, originaire en partie de l'institut Haffkine de Bombay, en partie de l'Institut Pasteur de Batavia.

Tous les décès qui survinrent par la suite furent sévèrement contrôlés. La comparaison de la mortalité, entre la deuxième et la seizième semaine suivant l'injec-

tion, chez les témoins et les vaccinés, indique un nombre de décès moitié moindre chez ces derniers. Il n'a pas été fait état des cas de peste survenus durant la première semaine, période où l'immunité n'avait pas encore eu le temps de s'établir complètement. Il n'a été tenu compte que de la mortalité et non de la morbidité, car il en est à Java comme à Madagascar, les cas de peste ne sont presque toujours connus que par les décès qu'ils entraînent.

On voit donc que les résultats de cette expérience n'étaient pas très encourageants. Une réduction du taux de mortalité atteignant à peine 50 % n'était pas suffisante pour imposer la vaccination aux Javanais qui d'ailleurs, frappés des insuccès qu'ils avaient pu constater par eux-mêmes, ne se soumettaient pas aux injections avec un grand enthousiasme. Les vaccinations furent donc interrompues et l'on entreprit surtout d'améliorer les conditions d'habitation de l'indigène.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

SUR DES BACILLES VIVANTS

DE VIRULENCE ATTENUÉE.

La reconstruction des maisons ne pouvait être généralisée pour des raisons d'ordre pécuniaire. Aussi le Docteur Otten, directeur de l'Institut Pasteur de Bandoeng, se livra à des recherches analogues à celles qui se poursuivaient à Tananarive et entreprit l'expérimentation d'une souche de bacilles pesteux de virulence atténuée,

dans l'espoir de pouvoir ensuite prémunir la population contre la peste, non plus cette fois à l'aide de microbes tués, mais bien de germes vivants.

En mars 1930, dans un lot de cultures de bacilles de Yersin, Otten en découvrit une, isolée en septembre 1929 chez un rat pesteux trouvé dans le village de Tjiwidej, conservée en gélose profonde, sans repiquage, depuis 6 mois, dont la virulence s'était suffisamment atténuée pour qu'elle pût être supportée sans dommage par les animaux de laboratoire et qui leur conférait par la suite une immunité beaucoup plus solide que celle que l'on obtenait ordinairement par les vaccins tués.

L'injection de 1/5 à 1/1.000^e de tube de culture sur gélose à des cobayes, et de doses identiques à des rats domestiques (*mus rattus*) les ont protégé, dans une proportion de 90 p. 100 pour les premiers et de 80 p. 100 pour les seconds contre une sévère inoculation d'épreuve ultérieure, alors que l'emploi de vaccins tués ne permettait d'obtenir qu'une survie de 10 % chez les animaux éprouvés.

Des expériences analogues ayant été effectuées sur 15 singes, un seul succomba à l'inoculation d'épreuve.

L'introduction dans l'organisme de la souche Tjiwidej était parfaitement supportée par les animaux dont seuls quelques-uns moururent après avoir reçu de très fortes doses (1 à 2 cultures sur gélose), non pas d'infection pesteuse, mais d'intoxication.

L'immunité, déjà sensible au bout de 3 jours, atteignait son maximum 3 semaines après l'injection.

L'étude de cette souche, après plusieurs repiquages, permit à Otten de différencier deux sortes de colonies

qu'il appela « Smooth » et « Rough » et dont les subcultures, à la suite de nombreux repiquages, gardèrent leur caractère respectif.

Les cultures du type « Smooth » se sont révélées comme ayant des propriétés immunisantes supérieures à celles du type « Rough » et ce sont les seules dont il ait été fait usage pour la vaccination.

UTILISATION DE LA SOUCHE TJIWIDEJ

POUR LA VACCINATION HUMAINE

PREMIERS RESULTATS OBTENUS

A la suite de ses recherches sur l'animal, Otten décida d'employer le même vaccin chez l'homme. Il s'inocula tout d'abord 1/50^e de culture sur gélose, soit environ 300 millions de bacilles, qu'il supporta parfaitement, en ne présentant qu'une faible réaction locale et aucune réaction générale ; peu de temps après, il s'injecta une dose double ; les phénomènes réactionnels locaux furent encore moins marqués et il ne put noter, durant 36 heures, qu'une très légère élévation de température. Il inocula alors 1/50^e de culture à quelques volontaires chez lesquels aucun incident ne fut à signaler ; puis il injecta à 50 volontaires javanais, des doses variées allant jusqu'à 1/4 de culture sur gélose ; cette fois encore, aucune réaction notable ne fut observée.

Il fut alors procédé à la vaccination des habitants des deux sous-districts de Bandjaran et Batoedjadjar, près de Bandoeng où l'on déplorait de nombreux cas de peste.

Afin d'être à même de juger du degré exact d'efficacité du vaccin, Otten opéra suivant la méthode alternante ainsi qu'on l'avait déjà fait lorsque l'on avait expérimenté les vaccins tués. On vaccina la moitié des personnes de chaque famille, en les divisant autant que possible par sexes et par âges, en lots comparables. 37.500 personnes, soit la moitié des habitants des secteurs atteints furent vaccinés entre le 2 novembre et le 6 décembre 1934. Les doses injectées, administrées en une seule fois, étaient de $1/5^e$ de culture sur gélose inclinée (3 milliards de bacilles de Yersin, dont 1 milliard vivants) pour les personnes à partir de 13 ans et $1/10^e$ de culture pour les enfants au-dessous de 13 ans.

Un contrôle extrêmement rigoureux des décès fut exercé durant une période de deux mois, à partir de la deuxième semaine suivant les opérations vaccinales. (Comme nous l'avons déjà vu plus haut les cas de peste survenus pendant la première semaine n'auraient pas eu une grande signification, l'immunité n'étant pas encore entièrement établie chez les vaccinés).

Le taux de mortalité par peste fut, durant ce laps de temps, cinq fois plus faible chez les vaccinés que chez les témoins.

VACCINATIONS EN MASSE

Encouragé par ces résultats, Otten préconisa la vaccination massive de la population de cinq régences de la province de Priangan, dans la partie occidentale de l'île de Java. Apparue dans cette région en 1929, la peste y avait depuis lors pris une extension considérable, de-

venant chaque année un peu plus menaçante à tel point qu'en 1933 le nombre des victimes s'élevait à 13.000 et en 1934 à plus de 20.000. La partie atteinte comprenait les régences de Bandoeng, de Soemedang, de Tasikmalaja, de Tjiamis et de Garoet, d'une population globale d'environ 2.000.000 d'habitants.

Quatre centres de vaccination furent créés : deux dans la régence de Bandoeng, deux dans celle de Garoet et une dans celle de Tassikmalaja, permettant de vacciner en tout 50.000 personnes par semaine. Les opérations commencèrent le 22 janvier 1935. Les doses inoculées, en une injection unique, étaient de 1/5^e de culture soit 3 milliards de germes chez les adultes et de 1/10^e de culture chez les enfants au-dessous de 16 ans.

Les indigènes, très impressionnés par le fait, qu'ils avaient été à même de constater, qu'à la suite de la vaccination alternative précédemment effectuée dans les deux sous-districts de Bandjaran et Batoedjadar, la mortalité avait été beaucoup plus faible chez les vaccinés que chez les non-vaccinés, se présentèrent aux séances de vaccination dans une proportion de plus de 90 p. 100.

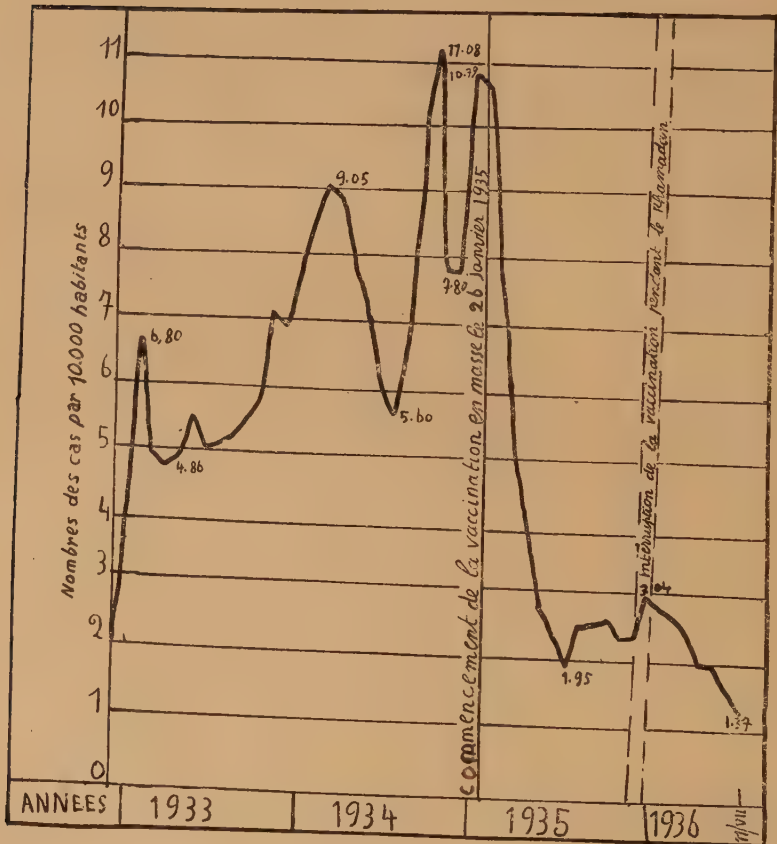
A la fin de l'année 1935, 2.082.281 vaccinations et 236.056 revaccinations avaient été effectuées.

Pour apprécier les conséquences de cette vaccination en masse de la population, il suffit de jeter un regard sur le graphique, reproduit ci-après, figurant la marche de l'épidémie dans les cinq régences de la province de Priangan touchées par la peste, entre les années 1933 et 1936. On peut se rendre compte que chaque année la courbe présente un clocher qui, débutant vers le mois de juillet, atteint son point culminant en décembre ou au début de l'année suivante, durant la saison des pluies.

Marche de l'épidémie de Peste

dans cinq régences de la province de Priangan

I. — Bandoeng	928.352	habitants
II. — Soemedang	139.909	—
III. — Tasikmalaja	346.357	—
IV. — Tjiamis	55.786	—
V. — Garoet	527.095	—
TOTAL		1.997.499



On est impressionné par la brusque chute de la courbe de mortalité en 1935, coïncidant avec l'application de la vaccination, chute qui se maintient de juillet à décembre, époque de recrudescence épidémique annuelle. Pendant ces six mois, le nombre des décès fut environ de 3.500 contre 8.000 durant la même période, en 1933, et 11.000 en 1934.

Bien que l'on ne puisse, après des vaccinations en masse, se faire une idée aussi exacte du degré d'efficacité d'un vaccin qu'après des vaccinations effectuées suivant la méthode alternante, quelques estimations basées sur les premiers résultats obtenus ont permis de penser que la mortalité avait été approximativement réduite de 84 p. 100 durant les six premiers mois postérieurs à l'injection et de 74 p. 100 seulement durant les deux mois suivants, constatation qui tendrait à prouver que l'immunité présente un certain fléchissement au bout de 6 à 8 mois.

Les vaccinations en masse furent poursuivies au cours des années suivantes dans la province de Priangan. Il en résulta une nouvelle amélioration de la situation se traduisant par une réduction de plus en plus accentuée du nombre des cas de peste observés. Il suffit, pour en avoir la preuve, de lire les statistiques publiées par l'Office international d'Hygiène publique qui donnent les chiffres suivants, en ce qui concerne les cas de peste survenus dans la Province de Priangan :

du 1 ^{er} janvier au 31 octobre 1936 ..	3.702 cas
du 1 ^{er} janvier au 23 octobre 1937 ..	2.152 cas
du 1 ^{er} janvier au 8 octobre 1938 ..	1.157 cas

Nous sommes loin des 15.955 cas relevés durant la même période en 1934.

On peut encore se rendre compte de la victoire remportée par la nouvelle vaccination sur la peste, si l'on prend la peine de regarder, un peu plus loin (1), la courbe reproduisant la marche de l'épidémie pesteuse dans la régence de Bandoeng, depuis octobre 1932 jusqu'à octobre 1937, courbe dont l'allure est comparable à celle du diagramme représentant le comportement de l'épidémie dans l'ensemble de la province de Priangan.

Cette régence, la plus importante de la province de Priangan (1.000.000 d'habitants), a toujours été aussi la plus sévèrement atteinte par la peste. On y effectua en 1935, 931.240 vaccinations et 98.592 revaccinations vers la fin de l'année dans quelques villages où il semblait se produire un accroissement du nombre des cas de peste. En 1936 et durant les premiers mois de 1937, d'une part, et entre les mois de septembre et novembre 1937 d'autre part, furent respectivement exécutées 968.703 et 779.923 revaccinations.

(1) Voir page 68.

Quelques considérations générales sur la Vaccination Antipesteuse par germes vivants

ETUDE EXPERIMENTALE COMPAREE

DES DEUX VACCINS ACTUELLEMENT EN USAGE

Il était intéressant de comparer les propriétés antigènes des souches E. V. et Tjiwidej. Un échange effectué entre les Instituts Pasteurs de Tananarive et de Bandoeng a permis de part et d'autre de se livrer à des recherches très intéressantes.

Otten à Java, comme Girard et Robic à Madagascar ont constaté que la souche E. V. est douée d'un pouvoir vaccinant supérieur à celui de la souche Tjiwidej, vis-à-vis du cobaye. L'immunité acquise grâce à l'inoculation du germe E. V. permet à tous les animaux, sans exception, de résister à une inoculation d'épreuve très sévère, alors que quelques-uns succombent s'ils ont reçu au préalable le vaccin Tjiwidej ; en outre, avec le vaccin de Bandoeng, les cobayes qui survivent à l'épreuve de virulence présentent néanmoins une adénite à laquelle se joint une élévation de température. L'immunité persiste nettement plus longtemps si elle est obtenue par le vaccin E. V.

De plus, bien qu'apparentes à l'examen histologique de la rate, les réactions spléniques provoquées par l'ino-

culation intrapéritonéale de fortes doses de la souche javanaise sont moins accusées que celles que l'on peut constater dans les mêmes conditions avec la souche malgache.

Au contraire, si l'on se sert, ainsi qu'Otten l'a fait à Java, comme animal d'expérimentation, non plus du cobaye, mais du rat domestique, on aboutit à des conclusions opposées, le vaccin Tjiwidej conférant une immunité plus solide que le vaccin E. V.

Il est bon à ce propos de rappeler que les différents animaux de laboratoire ne se comportent pas de façon identique vis-à-vis de l'infection pesteuse expérimentale.

Le cobaye est l'animal le plus sensible à l'infection pesteuse par le fait qu'il offre au bacille de Yersin, à condition toutefois qu'il soit quelque peu virulent, un terrain extrêmement propice à sa multiplication; par contre il tolère l'injection de doses relativement élevées de toxine.

A l'opposé, le rat et la souris, qui résisteront parfois à l'inoculation de produits virulents pour le cobaye, sont d'une extrême sensibilité à l'endotoxine pesteuse; la septicémie est chez eux beaucoup moins prononcée que chez le cobaye et ils meurent surtout d'intoxication. Encore faut-il distinguer les diverses variétés de rats; c'est ainsi que Robic a montré que le *Rattus rattus* des hauts plateaux de Madagascar faisait une peste se rapprochant un peu de celle du cobaye alors que le rat blanc de laboratoire était le plus sensible à la toxine.

C'est pour cette raison que l'on n'utilisait pratiquement plus à Madagascar, au cours des expériences pratiquées avec la souche E. V., le rat blanc qui ne supportait que de très petites doses de vaccin.

Cependant, en n'injectant que des quantités assez faibles pour ne pas tuer l'animal par intoxication, on parvient avec le vaccin E. V. à immuniser le rat, en particulier le *Rattus rattus*, mais moins parfaitement qu'avec le vaccin Tjiwidej, la proportion des animaux survivant à l'inoculation d'épreuve ne dépassant jamais 50 % dans le premier cas alors qu'elle atteint, selon les séries, 60 à 80 % en la seconde occurrence.

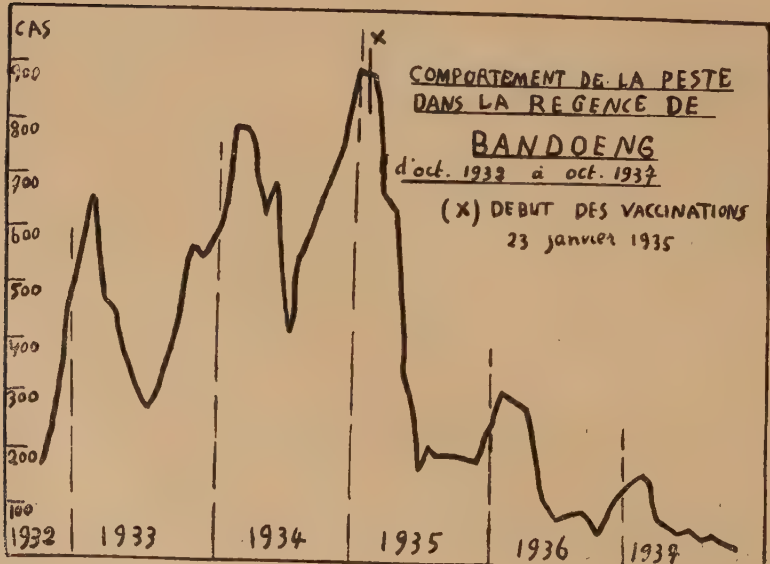
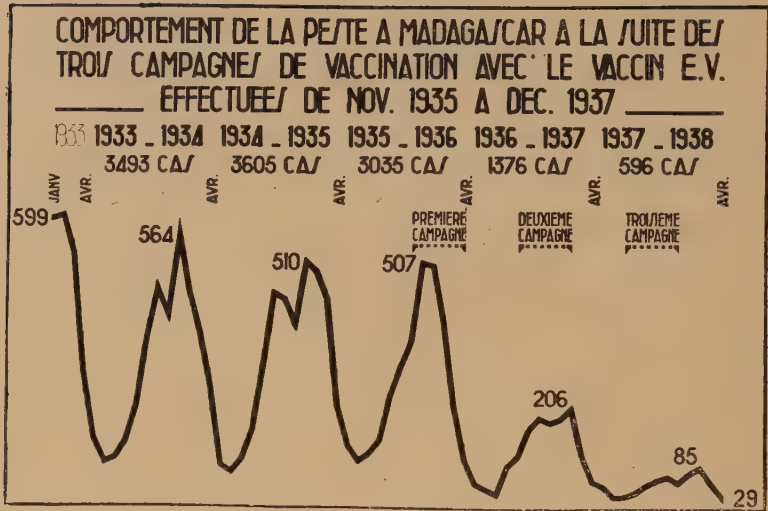
Comment expliquer cette différence de comportement des deux souches à l'égard des animaux de laboratoire ? Otten, après avoir étudié plusieurs cultures avirulentes, pense que les propriétés protectrices de ces virus-vaccins seraient liées à l'association d'au moins deux « antigènes » dont l'un produirait l'immunité chez le cobaye et l'autre chez le rat, ces deux « antigènes » existant dans des proportions variant avec la souche considérée.

Toutes ces expériences ne sont pas sans intérêt pratique. En effet, en ce qui concerne la vaccination humaine, étant donné que l'on ignore si le comportement de l'homme vis-à-vis de l'infection pesteuse est comparable à celui du cobaye et du rat, on est en droit de penser, avec Otten, qu'il pourrait y avoir tout bénéfice à utiliser un vaccin préparé à partir de différentes souches, telles par exemple les souches E. V. et Tjiwidej.

CONFRONTATION ET DISCUSSION

DES RESULTATS OBTENUS

Rien n'est plus éloquent que la comparaison des deux graphiques reproduits à la page suivante, dont l'un re-



présente le comportement de la peste à Madagascar de 1933 à 1938 et l'autre la marche de l'épidémie pesteuse dans la régence de Bandoeng à Java d'octobre 1932 à octobre 1937. Celle-ci possède une population sensiblement équivalente à celle de la région qui, dans notre colonie, paye tribut à la peste, soit environ un million d'habitants.

On est impressionné par la similitude des deux courbes et, en particulier, par leur brusque chute, de part et d'autre, coïncidant avec l'application de la vaccination par germes vivants.

Cette confrontation des résultats obtenus, tant à Madagascar qu'à Java apporte une nouvelle preuve de l'efficacité des vaccins vivants. Il serait en effet vraiment très curieux, si l'on admettait que la régression de la peste, faisant suite aux différentes campagnes de vaccination, était la conséquence d'heureuses coïncidences, que celles-ci se fussent produites en même temps dans ces deux pays. En outre, et j'ai déjà longuement insisté sur ce fait lorsque j'ai rapporté les résultats de la vaccination en Emyrne, rien ne permet de penser que l'épidémie pesteuse présentât quelque tendance à rétrograder spontanément, alors qu'au contraire à l'époque des premières expériences elle prenait une tournure de plus en plus inquiétante.

On ne peut donc douter que l'importante baisse de la mortalité par peste ne soit l'œuvre de la protection par vaccins vivants. Cependant, bien que ceux-ci confèrent à l'homme une immunité de beaucoup supérieure à celle que l'on avait pu obtenir par les différents procédés jusqu'alors en usage, il faut noter que des succès ont été

constatés. La mortalité est beaucoup plus faible chez les vaccinés que chez les témoins, mais on ne peut nier que des personnes indiscutablement vaccinées sont mortes de peste. Quelles raisons donner à ces échecs ?

Avant tout il convient de faire remarquer que presque toutes les vaccinations en comportent. De plus, il semble que certaines personnes soient difficilement vaccinables contre la peste. La maladie elle-même n'arrive pas toujours à protéger un individu contre une seconde atteinte, car bien que les récives soient très rares, peut-être d'ailleurs en raison de l'importante mortalité, elles sont pourtant loin d'être inconnues et surviennent parfois peu de temps après la première atteinte, sans revêtir pour cela une forme particulièrement bénigne. Une autre confirmation de cette hypothèse existerait dans le fait, constaté à la suite de quelques expériences à Madagascar, que le germe isolé chez des vaccinés ultérieurement morts de peste bubonique, était supporté impunément par des cobayes qui avaient préalablement reçu le même vaccin dont il avait été fait usage chez le pesteux en question. Il est vrai que l'on ne peut comparer en tous points l'homme à l'animal, celui-ci recevant toujours, proportionnellement à son poids des doses beaucoup plus considérables que celui-là.

Cela m'amène à parler de la question des doses de vaccin, dont l'insuffisance est sans doute responsable, pour une grande part, des quelques succès observés. Bien que les doses usitées puissent être notablement augmentées sans danger, il est évident néanmoins qu'on ne peut les accroître indéfiniment, les phénomènes réactionnels consécutifs devenant par trop intenses. Aussi il

serait sans doute profitable de multiplier les injections, suivant la méthode employée pour la plupart des vaccinations préventives, et d'en faire, par exemple, une seconde quinze jours après la première. Le grand intérêt de la répétition des injections, à intervalle rapproché, réside principalement en ce fait qu'elle permettrait d'inoculer la seconde fois une dose double ou peut-être même triple de celle qu'il était préférable de ne pas dépasser au cours de la première séance, contrairement à ce qui se passe lorsque l'on revaccine à un an de distance, à l'occasion de campagnes annuelles successives, les doses utilisées étant évidemment identiques.

Seulement, au point de vue pratique, cette mesure est quasiment impossible à réaliser lorsque l'on se livre à des vaccinations en masse, comme c'est le cas en particulier à Madagascar où des difficultés presque insurmontables auraient surgi s'il avait fallu obliger les indigènes à se présenter plusieurs fois aux séances vaccinales. Cette méthode est peut-être applicable au cours d'opérations extrêmement limitées, mais autrement, en brousse, on ne peut que se borner à une seule injection, si l'on tient à vacciner en masse.

VACCINS TUÉS ET VACCINS VIVANTS

Alors qu'à Madagascar et à Java les vaccins tués ont été complètement abandonnés au profit des vaccins vivants, dans d'autres pays, en particulier dans l'Inde Britannique, on continue à prôner les premiers et les Docteurs S. Sokhey et H. Maurice, de l'Institut Haffkine de Bombay, affirment même leur nette supériorité sur les seconds.

Au point de vue expérimental, Sokhey et Maurice, à la suite d'études minutieuses, prétendent, par la recherche de la dose minima immunisante que des germes virulents tués sont doués, à l'égard de l'animal (ils se servent de la souris blanche), d'un pouvoir vaccinant supérieur à celui de germes vivants, mais avirulents.

Ils supposent que si les résultats obtenus par d'autres chercheurs ont été opposés aux leurs, cela tient à une préparation défectueuse des vaccins tués, les émulsions étant ordinairement soumises à des températures trop élevées. Pour tuer les germes et ne pas altérer leurs propriétés antigènes, il serait suffisant de leur faire subir pendant un quart d'heure une température de 55° ; une expérience effectuée avec une émulsion préalablement chauffée à 60° pendant une heure, leur a montré que son pouvoir vaccinant était 750 fois plus faible que celui d'un vaccin préparé par chauffage à 55° durant un quart d'heure.

Or, s'il est admis, dans la préparation des vaccins tués par la chaleur, que l'on ne doit pas franchir la température minima suffisante pour détruire la vitalité du microbe, il n'est pas bien sûr que tous les bacilles pesteux d'une émulsion chauffée à 55° pendant un quart d'heure, soient bien morts. Des expériences effectuées à Madagascar par J. Robic et à Paris par G. Girard leur ont dévoilé, indépendamment du fait que la plupart des cobayes n'étaient pas protégés contre une inoculation d'épreuve sévère, par injection préalable d'un vaccin préparé suivant les prescriptions édictées par Sokhey et Maurice, qu'il existait encore dans un tel produit quelques germes vivants, mis en évidence par l'ensemencement de

quelques tubes de gélose et de grands tubes de bouillon avec une petite quantité d'émulsion vaccinale, qui, n'étant plus capables de faire mourir l'animal, étaient peut-être néanmoins susceptibles de le vacciner efficacement.

Il faudrait être bien audacieux pour oser utiliser, chez l'homme, un tel vaccin, dont on ne pourrait certifier que tous les germes sont bien morts. La lymphé d'Haffkine, bien qu'elle soit préparée par chauffage à 55° durant un quart d'heure, est additionnée d'acide phénique pour en assurer la parfaite stérilité ; or il ne semble pas que cette dernière précaution ait été prise au cours des recherches effectuées à Bombay sur l'animal.

D'autre part, Sokhey et Maurice, lorsqu'ils comparent l'immunité conférée par des germes tués et des germes vivants, se servent, d'un côté d'une culture de bacilles virulents qu'ils tuent suivant le procédé dont je viens de parler, et de l'autre, de la même culture dont ils ont atténué ou même supprimé la virulence par repiquage hebdomadaire sur gélose, durant 60 à 70 semaines, à la température de 37°5, ou par culture en bouillon nutritif, toujours à 37°5.

Or, s'il ne fait pas de doute que ce procédé permette, en un laps de temps plus ou moins long, de rendre une souche de peste avirulente, il est probable, ainsi que le pense Otten, en raison de la température élevée à laquelle sont conservées les cultures, qu'il n'est pas sans avoir une action funeste sur les propriétés antigènes de cette souche.

De plus, il est bien établi qu'il ne suffit pas qu'une souche soit devenue avirulente pour être capable de vac-

ciner efficacement. Dans un lot de souches incapables de tuer le cobaye, certaines sont douées de hautes propriétés antigènes tandis que d'autres en sont presque totalement dépourvues. D'ailleurs l'atténuation de la virulence des cultures suit une marche plus ou moins capricieuse, essentiellement variable selon la souche envisagée et il est peut-être un peu hardi de prétendre, bien que cela fût éminemment souhaitable, que l'on peut la régir à volonté, en employant tel ou tel procédé de conservation et de culture. C'est surtout par l'étude comparative d'un assez grand nombre de souches que l'on peut trouver quelques échantillons qui, bien qu'inoffensifs pour l'animal, ont conservé cependant un pouvoir antigène suffisant pour lui conférer une solide immunité. Je reviendrai d'ailleurs un peu plus loin sur ce point.

Enfin je dois, pour terminer, signaler les expériences faites à Johannesburg par Harvey Pirie et H. Grasset dans le but de comparer le degré d'efficacité du vaccin tué et du vaccin E. V. et qui ont conclu à la nette supériorité de ce dernier.

En ce qui concerne la vaccination humaine, les mêmes divergences de vues subsistent entre les partisans des vaccins tués et ceux des vaccins vivants. Aux insuccès presque complets remportés à Madagascar et à Java, on oppose les statistiques extrêmement favorables établies dans d'autres pays tels que l'Inde Britannique par exemple, où la mortalité pesteuse aurait été réduite de 90 % grâce à la lymphe d'Haffkine.

C'est une erreur de vouloir comparer des statistiques dressées dans des pays où les conditions épidémiques sont plus ou moins différentes et où même il ne semble

pas que la peste présente le même degré de gravité chez les individus qui en sont atteints. C'est ainsi que, tandis qu'à Java et à Madagascar plus de 95 % des pesteux meurent, on ne compte que 60 à 65 % de décès dans l'Inde Britannique.

En outre, malgré les immenses services qu'elles rendent, il ne faut pas toujours accorder aux statistiques une valeur plus grande qu'elles n'ont en réalité. Ainsi que le pense de Vogel, seule la vaccination par la méthode alternante, qui en raison de son extrême précision est à l'abri de toute critique, permet de juger exactement du degré d'efficacité d'un vaccin.

Or il n'apparaît pas, en matière de vaccination antipesteuse, que cette méthode ait été utilisée ailleurs qu'à Java. On se rappelle que l'on a ainsi pu se rendre compte que la lymphé d'Haffkine n'était capable de réduire la mortalité que de 50 % alors qu'au contraire le vaccin Tjiwidej élevait cette réduction à plus de 80 %.

Même s'il n'avait pas été, aux Indes néerlandaises, procédé à des expériences aussi rigoureuses, il suffirait de comparer les résultats pratiques obtenus dans la prophylaxie de la peste par les vaccins tués et les vaccins vivants. A Madagascar, par exemple, les vaccinations effectuées par microbes morts, de 1927 à 1931, n'ont été suivies d'aucune régression de la mortalité pesteuse, alors que l'on ne peut nier son importante diminution depuis qu'il est fait usage du vaccin E. V.

PESTE PULMONAIRE ET VACCIN VIVANT

Peut-on protéger l'homme contre la peste pulmonaire au moyen de vaccins vivants ?

A priori, il ne paraît pas y avoir de raisons pour que cela soit impossible. Il ne fait plus de doute pour personne actuellement que peste pulmonaire et peste bubonique ne sont que deux modalités d'une même maladie, dont le même germe est responsable et qui ne dépendent que de sa voie d'introduction dans l'organisme. Par conséquent on ne voit pas très bien pourquoi un vaccin efficace ne pourrait également protéger contre les différentes formes de la peste.

Au laboratoire, Girard et Robic, à Madagascar, ont montré qu'il était possible de prémunir le cobaye contre la peste pulmonaire expérimentale au moyen du vaccin E. V. De même, chez l'homme, quelques observations tendraient à prouver que la vaccination a permis à certaines personnes d'échapper à de petites épidémies familiales de peste pulmonaire, celle-ci, bien que beaucoup moins répandue que la forme bubonique, se montrant néanmoins assez fréquemment en Emyrne.

Par contre, à Java, Otten ne croit pas que la vaccination soit capable, tout au moins aux doses actuellement injectées, de préserver l'homme de la peste pulmonaire primitive, qui ne survient d'ailleurs dans ce pays que sporadiquement.

DESTINÉE DE LA NOUVELLE VACCINATION

Tout d'abord, un premier point doit être examiné. Les deux vaccins actuellement en usage étant composés de germes vivants, est-ce que les souches que en sont l'origine conserveront indéfiniment intactes leurs propriétés antigènes ? Considérons par exemple la souche E. V. Maintenuë à la température du laboratoire et sou

mise à des repiquages mensuels sur gélose, sa virulence s'est spontanément atténuée, au point d'être devenue inoffensive pour le cobaye. D'autre part, on est en droit de supposer, comme cela est fort probable, que les propriétés antigènes de cette souche dépendent pour une grande part de la persistance d'un faible degré de virulence, celle-ci, bien qu'affaiblie, n'ayant tout de même pas entièrement disparu. Aussi, on peut, a priori, craindre que ce léger degré de virulence ne continue à diminuer et même finisse par cesser d'exister, au grand détriment de la valeur antigène de la souche.

Pour ne pas être surpris par une telle éventualité, à Tananarive comme à Java, on s'est attaché, depuis plusieurs années, à étudier de nombreuses souches de bacilles pesteux, dans le but de trouver des échantillons qui seraient susceptibles de remplacer les souches E. V. et Tjiwidej si elles devenaient un jour inutilisables, malgré qu'à l'heure actuelle on ne puisse encore discerner quelque baisse de leur pouvoir immunisant.

C'est ainsi qu'à Tananarive, Girard et Robic, parmi une quantité assez importante de souches cultivées, durant un laps de temps plus ou moins long, dans les mêmes conditions que la souche E. V., ont pu en découvrir quelques-unes, d'une virulence suffisamment atténuée et de propriétés antigènes assez élevées pour pouvoir, le cas échéant, se substituer à elle.

De telles souches, pour pouvoir être utilisées sans danger et avec efficacité chez l'homme, doivent obéir à certaines règles.

Tout d'abord le cobaye doit supporter l'inoculation sous-cutanée d'un tube entier de culture sur gélose et

ne doit pas en outre présenter de réaction ganglionnaire satellite du nodule consécutif à l'injection. De plus leur pouvoir vaccinant doit les rendre capables de protéger l'animal contre une sévère inoculation d'épreuve ultérieure.

A ce sujet, les réactions spléniques présentées par le cobaye à la suite de l'injection intrapéritonéale de fortes doses de vaccin et mises en évidence par les recherches anatomo-pathologiques de J. Bablet, permettent d'apprécier le pouvoir immunisant du germe inoculé, avec lequel elles semblent être en relation étroite. Indépendamment de la recherche de souches de remplacement, on peut essayer de fixer les propriétés antigènes de celles que l'on a sous la main ; le meilleur procédé paraît être à cet égard de les conserver à de basses températures.

Quant à l'application proprement dite de la vaccination, quelle serait, dorénavant, la meilleure méthode à adopter ?

A Java, Otten estime que l'on doit revacciner en masse la population dès qu'un accroissement du nombre des cas de peste semble indiquer un fléchissement de l'immunité, qui d'ailleurs ne paraît pas persister plus d'une année.

A Madagascar, les trois premières campagnes de vaccination ont été suivies, comme nous l'avons vu, d'une importante réduction de la mortalité pesteuse. Mais, étant donné qu'il semble bien qu'au bout d'une année, l'immunité acquise au moyen de l'unique injection vaccinale à laquelle on est obligé de se limiter, présente quelque propension à fléchir, on est en droit de penser qu'il faudrait répéter ces vaccinations massives tous les ans.

Cependant, en raison de l'importante régression de la peste en Emyrne et du fait que plusieurs expériences, telles que celle de Fandriana, dont j'ai déjà parlé, ont démontré qu'il était possible, par la vaccination, de maîtriser dès son éclosion, une petite épidémie pesteuse, les autorités sanitaires, au lieu de se livrer, chaque année, à des opérations aussi étendues que précédemment, qui ne sont pas d'une extrême facilité d'exécution, ont plutôt l'intention de concentrer leurs efforts sur les centres de résistance et d'étouffer, au fur et à mesure de leur apparition, les foyers de peste, par une vaccination des habitants des secteurs atteints ; celle-ci serait alors obligatoire, si les circonstances l'exigeaient, et l'on pourrait peut-être, dans la mesure du possible, la renforcer par la répétition de l'injection vaccinale.

CONCLUSIONS

Faisant suite aux expériences de Yersin, de Kolle et Otto, de Strong, etc. les recherches effectuées, d'une part à Madagascar par Girard et Robic, d'autre part à Java, par Otten, ont démontré qu'il était possible d'immuniser solidement les animaux de laboratoire contre la peste au moyen de vaccins vivants préparés à partir de cultures atténuées de bacilles de Yersin.

Ces vaccins ont été utilisés pour la protection humaine, et plus de 3.000.000 de vaccinations à Java, et de 2.000.000 en Emyrne ont prouvé, indépendamment de leur parfaite innocuité, leur efficacité, la mortalité par peste ayant considérablement baissé dans ces deux colonies où, au contraire, on n'avait jamais pu constater une régression appréciable de cette maladie par l'emploi des vaccins tués.

Pour ne pas être surpris par une baisse éventuelle des propriétés antigènes de celles qui sont actuellement en usage, on s'est livré, de part et d'autre, à l'étude de souches de remplacement. Afin de pouvoir être inocu- lées à l'homme sans danger, de telles souches doivent être, ainsi que le disait Strong, assez atténuées pour ne plus tuer le cobaye, à la dose d'un tube entier de culture sous la peau ; en outre leur injection ne doit pas être suivie d'une tuméfaction des ganglions correspondant au territoire où elle a été effectuée. Quant à leur valeur antigène, elle paraît dépendre étroitement de leur aptitude à provoquer l'apparition, après injection de fortes doses dans le péritoine du cobaye, de réactions spléniques temporaires analogues à celles que l'on peut cons-

tater chez cet animal après inoculation, dans des conditions identiques, de bacilles E. V. et que les recherches anatomo-pathologiques de J. Bablet nous ont bien fait connaître.

Si la lutte contre le réservoir animal de virus, dont la réussite est avant tout subordonnée à l'amélioration des conditions d'habitation des indigènes, doit rester une des principales préoccupations de ceux qui sont chargés de la prophylaxie de la peste, dans les régions où sa réalisation se heurte à des difficultés pratiquement invincibles, comme c'est le cas, en brousse, à Madagascar, la vaccination par germes vivants est la seule méthode qui permette de préserver, avec succès, les habitants de ce fléau.

Vu : Le Doyen,

TIFFENEAU

Vu : le Président de Thèse,

TANON

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRETCH H. et GOHN. — Denkschr. der kaiserl. Akad. der Wissenschaften. Wien, 66, Part 3. 1900.
- J. BABLET, G. GIRARD et S. ROBIC. — Réactions spléniques observées chez le cobaye après inoculation intrapéritonéale d'une souche de peste de virulence affaiblie. Comptes rendus de la Soc. de Biologie. T. 124, 1937, p. 1.055.
- J. BABLET et G. GIRARD. — Lésions histologiques dans la peste pulmonaire expérimentale du cobaye. Ann. de l'Inst. Pasteur, t. 52, février 1934, p. 153.
- A.-B. CLOT-BEY. — De la peste observée en Egypte. Paris, 1840.
- COUTURIER. — La peste à Madagascar durant ces dernières années. Thèse, Paris, 1936.
- J. CRABERG DE HEMSO. — Observations authentiques sur la peste du Levant et sur la vertu spécifique de l'huile d'olive contre cette effrayante maladie. Florence, 1841.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Sérothérapie et vaccination de la peste bubonique. Bibliothèque de thérapeutique, juin 1912.
- DE VOGEL. — Bulletin de l'Office Int. d'Hyg. publ., t. 25, 1933, p. 451.
- Bulletin de l'Office Int. d'Hyg. publ., t. 27, 1935, p. 1542.
- La vaccination antipesteuse à Java avec un virus vivant. quelques résultats enregistrés jusqu'au 11 juillet 1936. Bull. Off. Int. d'Hyg. publ., t. 29, 1937, p. 514.

FORNARIO. — Vaccination contre la peste par voie digestive et par voie rectale. C.R. des séances de la Soc. de biologie, 11 janvier 1908.

G. GIRARD. — Les grandes endémies tropicales, 1936, Vigot Editeur, p. 115. (Peste et vaccination antipesteuse. »

G. GIRARD. — Quelques aspects de l'épidémiologie et de la prophylaxie de la peste sur les hauts-plateaux de Madagascar. Revue d'hygiène, t. 59, n° 8, 9, oct.-nov. 1937.

— Vaccination antipesteuse par germes vivants. Ann. de Méd., t. 42, n° 3, oct. 1937.

G. GIRARD et F. ESTRADÉ. — Bull. de la Soc. de Path. Exotique, t. 27, 1934, p. 458.

G. GIRARD et J. ROBIC. — Vaccination contre la peste au moyen d'une souche de bacilles de Yersin vivants, de virulence atténuée. Bull. de l'Acad. de Médecine, t. 111, n° 24, p. 939.

G. GIRARD et J. ROBIC. — Vaccination de l'homme contre la peste au moyen de germes vivants (virus-vaccin E.V.) Premiers résultats acquis à Madagascar. Bull. Acad. Méd., t. 114, n° 25, p. 16.

— Vaccination antipesteuse par germes vivants (virus-vaccin E.V.). 3 années d'application à Madagascar. Bull. Acad. Méd. 1938.

HATA. — Ref. Centr. f. Bakt. T. 33, 1903, p. 550.

KOLLE et OTTO. — Deutsch. medic. Woch. 1903, pr. 28, p. 493.

— Zeitschr. f. Hyg. 1903, t. 45, p. 507.

KOLLE, HETSCH et OTTO. — Zeitschr. f. Hyg. 1903, t. 48, p. 368.

KOLLE et SHONG. — Deutsch. medic. Woch. 1906, pr. 11, p. 413.

L. OTTEN. — Immunization against plague with live vaccine. Indian journal of medical research. T. 24, n° 1, juillet 1936, p. 73.

— Immunization against plague with dead and live vaccine - mededeelingen van den Dients der Volksgezondheid in Ned. Indië - Volume 27, 1938, N° 1-2.

J.-H. HARVEY PIRIE et E. GRASSET. — South african medical journal. T. 12, 23 avril 1938, p. 294.

J.-H. PIRIE. — Publ. S.A. hist. Med. Res. 1927, 3, n° 20, p. 187.

PRUS. — Rapport sur la peste et les quarantaines. Paris, 1846.

STRONG. — Studies in plague immunity. Phillipine journal of Sc. 1907, 2, p. 157.

M.-A. SAMOILOWITZ. — Mémoire sur l'inoculation de la peste. Paris, 1781.

— Mémoire sur la peste de Moscou. Paris, 1783.

A. YERSIN. — Ann. Inst. Pasteur, 8, p. 662. 1894.

YERSIN et CARRE. — 13^e Congrès Intern. de Méd., sous-section coloniale. Paris, 1900, p. 54.

Travaux effectués à l'Institut Pasteur de Tananarive.

Extrait des rapports annuels : 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937.

